29

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1906 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 7 juin 1906, à 1 heure

Par **E. AGASSE-LAFONT**

Ancien interne des hôpitaux de Paris

L'ANÉMIE PERNICIEUSE PROTOPATHIQUE

Président : M. CORNIL, *professeur.*

Juges : MM. CHANTEMESSE, *professeur.*
MÉRY et LANGLOIS, *agrégés.*

Le candidat devra répondre aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

VIGOT FRÈRES, EDITEURS

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1906

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie	P. POIRIER
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL. BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	Mathias DUVAL
pérations et appareils	SEGOND
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. DIEULAFOY. DEBOVE. LANDOUZY.
Maladies des enfants	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	LE DENTU. TERRIER. BERGER. RECLUS.
Clinique opthalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchements	BUDIN. PINARD.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.

AUVRAY	DUPRE	LEGUEU	RICHAUD
BALTHAZARD	DUVAL	LEPAGE	RIEFFEL (chef des trav. anat.)
BRANCA	FAURE	MACAIGNE	TEISSIER
BEZANÇON	GOSSET	MAILLARD	THIROLOIX
BRINDEAU	GOUGET	MARION	VAQUEZ
BROCA (André)	GUIART	MAUCLAIRE	WALLICH
CARNOT	JEANSELME	MERY	
CLAUDE	LABBE	MORESTIN	
CUNEO	LANGLOIS	POTOCKI	
DEMELIN	LAUNOIS	PROUST	
DESGREZ	LEGRY	RENON	

Le Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CORNIL

A MON EXCELLENT MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HAYEM

A MES MAITRES D'INTERNAT :

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ WURTZ
M. LE DOCTEUR FLORAND
M. LE DOCTEUR ŒTTINGER
M. LE PROFESSEUR HAYEM
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CARNOT
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TEISSIER

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX:

MM. LES DOCTEURS ALBARRAN, HIRTZ, CAMPENON, LAFFITTE, BEZANÇON, GRIFFON, MARCEL LABBÉ.

A MES MAITRES DE L'INSTITUT DE MÉDECINE COLONIALE :

MM. LES PROFESSEURS BLANCHARD, DE LAPERSONNE, CHANTEMESSE, LE DENTU
MM. LES DOCTEURS JEANSELME, BALTHAZARD

A M. LE DOCTEUR BRODIER

Ancien chef de clinique chirurgicale à la Faculté.

A MM. LES DOCTEURS GHIKA, BENSAUDE, ROSENTHAL

A MES PARENTS.

Il m'est agréable de remercier ici mes Maîtres dans les hôpitaux. Non pas qu'ils puissent douter, je l'espère, de la reconnaissance que j'ai pour eux. Je me souviens trop, qu'inconnu d'eux quand je suis devenu leur élève, j'ai trouvé à ma disposition leur science quand j'eus parfois la sagesse d'en profiter, leur appui dont j'ai souvent senti tout le prix, leur bienveillante sollicitude toujours.

Mais je voudrais surtout, si peut-être ces lignes tombent sous les yeux d'un étudiant au début de ses études, lui dire de ne pas écouter les propos déprimants que trop souvent il entendra autour de lui, et de bien se persuader qu'il suffit de montrer le simple désir de s'instruire, pour trouver en des Maîtres, que cependant le hasard seul vous donne parfois, l'accueil le plus encourageant, la patience la plus inlassable, le soutien le plus précieux.

Lorsque j'ai prié M. le professeur Cornil de bien vouloir me faire le grand honneur de présider ma thèse, il s'est étonné, tout en acceptant, que je ne me sois pas adressé à M. Hayem dont j'étais l'interne. A ceux qui pourraient partager son étonnement et me faire la même question je ferai la même réponse :

Momentanément retiré de la vie officielle pour pouvoir s'adonner tout entier à ses travaux, M. Hayem a bien voulu m'exprimer ses regrets d'être empêché par les circonstances de répondre à mon désir. Et si j'ai d'abord déploré le hasard qui m'interdisait de soumettre publiquement à la critique éclairée de mon Maître ce travail modeste sur un sujet qui lui est cher, l'accueil bienveillant de M. le professeur Cornil et l'autorité de son nom m'ont fait oublier mes regrets : je lui adresse ici mes remerciements sincères et respectueux.

L'ANÉMIE PERNICIEUSE PROTOPATHIQUE

INTRODUCTION

Au premier abord, on croit trouver sur l'anémie pernicieuse protopathique un nombre considérable de documents. Mais cette richesse n'est qu'apparente. On s'aperçoit bientôt que, des faits publiés, les uns ne présentent avec cette affection que de lointaines analogies ; les autres sont, manifestement, des cas mal classés d'anémies symptomatiques ; les derniers, les vrais cas d'anémie essentielle, ne renferment souvent que des documents très incomplets. D'ailleurs ce que nous exprimons ici est plus un regret qu'une critique, car les observations que nous portons nous-même présentent aussi quelques points insuffisamment étudiés.

La cause en est, sans doute, qu'en présence de ces malades on perd en premières recherches un temps précieux.

Aussi avons-nous pensé qu'il serait utile de montrer ce qui est fait et ce qui reste à faire, et si nous n'apportons pas la solution du problème de l'anémie pernicieuse protopathique, d'en faciliter l'étude à ceux qui voudraient l'affronter.

DÉFINITION. HISTORIQUE

Si l'on veut laisser de côté toute hypothèse et ne s'appuyer que sur des faits certains, il n'est pas possible de donner actuellement de l'anémie pernicieuse protopathique une définition positive. En effet, ses caractères sont négatifs. Nous savons bien ce qu'elle n'est pas, nous pouvons soupçonner sa nature, mais nous ne savons pas d'une façon certaine ce qu'elle est. On doit ranger sous ce nom tous les cas de *déglobulisation extrême ne pouvant être rattachée à aucune des causes d'anémie actuellement connues.*

Peut-être manquons-nous, à la définir ainsi, de rigueur scientifique. Nous y trouvons du moins le double avantage de ne rien préjuger de sa nature intime, et d'employer des termes qui resteront vrais, même si l'on découvre quelque cause nouvelle de destruction sanguine, et si l'on est amené à classer dans les anémies symptomatiques quelques-uns des cas regardés comme anémie essentielle jusqu'ici.

C'est là une hypothèse plausible. Depuis la description de Biermer, en effet, le champ des anémies essentielles s'est restreint de jour en jour. Il est possible qu'il continue d'en être ainsi et qu'il diminue peu à peu, sans que l'on puisse prévoir quel sera le terme ultime de cette évolution.

Quoi qu'il en soit, deux hypothèses seules peuvent être envisagées. Ou bien toutes les anémies seront peu à peu rat-

tachées à des causes hétérogènes, il n'y aura plus que des anémies symptomatiques, et l'anémie protopathique disparaîtra du cadre nosologique. Ou bien, et c'est l'hypothèse qui nous paraît la plus vraisemblable, on reconnaîtra qu'il existe une maladie primitive du sang et de ses éléments formateurs : et l'on pourra donner alors de l'anémie pernicieuse protopathique une définition positive, affirmer qu'elle *consiste en un trouble, un ralentissement ou un arrêt de l'hématopoièse*, la mettre, en un mot, dans le groupe des entités morbides définitivement classées.

C'est dans la lutte entre ces deux hypothèses que se résume l'histoire de l'anémie pernicieuse protopathique. Il serait trop long de rappeler ici tous les noms et tous les faits: Nous aurons, d'ailleurs, l'occasion, dans le cours de ce travail, de mentionner les principaux travaux et de les analyser.

Nous dirons seulement, pour en esquisser les grandes étapes, que l'on trouve d'abord chez différents auteurs, Andral, Trousseau, Addison, Lebert et d'autres encore, l'étude clinique de cas isolés; que Biermer, le premier, en 1868 et 1872 donne, sous le nom *d'anémie pernicieuse progressive* une description d'ensemble, mais où les cas d'anémie primitive et d'anémie secondaire sont confondus; qu'il faut enfin arriver aux travaux d'Immermann (1874) et d'Eichhorst (1877) pour voir la question envisagée sous son vrai jour, et les faits divisés en deux groupes, d'une part, ceux d'anémie pernicieuse symptomatique, d'autre part, ceux d'anémie pernicieuse de cause inconnue.

C'est à partir de ce moment que la question est nettement posée, et que l'on se demande s'il est vrai qu'il existe une affection spéciale, maladie primitive du sang, à laquelle le

nom d'anémie pernicieuse idiopathique doit être donné. Déjà, d'ailleurs, les avis sont partagés. Tandis que, Eichhorst croit à l'existence d'une anémie essentielle, Ricklin dans sa thèse soutient que le mot et l'idée doivent être rejetés.

A la même époque, l'examen complet du sang fait pour la première fois par M. Hayem dans le cas de Ferrand (77), vient donner à l'étude de l'anémie pernicieuse une précision qu'elle n'avait pas eu jusque-là. Mais si l'on peut croire au premier abord que ces données nouvelles vont permettre de trancher aisément le problème et de découvrir des lésions sanguines aux différentes anémies, on reconnaît bientôt que s'il y a dans chaque groupe prédominance de tel ou tel signe, il n'est pas un caractère absolument spécial aux anémies de cause inconnue.

Et malgré les travaux de ces dernières années, l'étude approfondie du sang et des organes hématopoiétiques, malgré, d'autre part, les efforts les plus laborieux pour découvrir dans tous les cas quelque cause exogène, infectieuse ou toxique capable d'expliquer l'anémie, le problème est toujours le même, et l'accord, nous le verrons, est loin d'être fait.

ÉTIOLOGIE

Dans le sens restreint que nous donnons au terme d'anémie pernicieuse protopathique, ce qui caractérise essentiellement cette affection, c'est précisément la pauvreté de son étiologie.

Tous les âges peuvent être atteints : l'enfant rarement, l'adolescent et l'adulte plus souvent, parfois aussi le vieillard. Kurpjuweit ([110]) donne une statistique de 84 cas, où l'on trouve seulement 2 vieillards: ils sont en réalité plus souvent frappés. Quant au cas de Baginsky ([3]), qui concerne un enfant de 3 ans 1/2, fait que l'on n'avait jamais constaté, la lecture de l'observation montre quel abus on fait parfois du mot d'anémie pernicieuse: il s'agit d'un enfant chez qui à la suite d'épistaxis le nombre des globules tomba à 2.680.000.

Il n'y a pas de prédominance pour l'un ou l'autre sexe, si l'on a soin de retrancher des statistiques tous les cas où les fatigues de la grossesse associées à des vomissements répétés, au défaut d'aliments réparateurs, à l'épuisement de la lactation expliquent assez la déglobulisation pour que l'on doive les ranger dans les anémies symptomatiques.

Il en est, sans doute, de même pour cette remarque faite parfois que l'affection serait plus fréquente en certains pays. Fait qui était vrai autrefois, quand on rangeait dans la classe des anémies essentielles tous les cas où l'helminthiase était

en jeu. Mais depuis que cette cause est connue et cherchée, il ne semble pas que l'affection soit beaucoup plus fréquente en Suisse, en Prusse, en Suède que chez nous.

Quant à l'influence de l'hérédité, si Caccini [30] rapporte un cas où le père, le fils et la fille furent successivement touchés, ces faits sont exceptionnels. On a voulu donner aussi à l'hérédité une influence indirecte, comme dans le cas de Dana [46] où la mère du malade avait eu douze enfants mort-nés, comme dans celui de MM. Lesné, Clerc et Lœderich [150] où l'on ne trouve que deux survivants sur onze enfants. Mais le plus souvent, presque toujours, on ne découvre, en examinant les antécédents héréditaires du malade, rien qui permette d'expliquer son anémie.

Rien non plus dans ses antécédents personnels : il n'est atteint d'aucune des affections auxquelles on songe d'abord; pas de saturnisme, pas de paludisme, pas de syphilis.

Chez quelques malades, celui par exemple dont M. Hayem rapporte l'observation dans ses *Leçons sur le Sang* [113], un traumatisme est signalé au début.

Mais, en résumé, le plus souvent on ne trouve pas à invoquer même la cause la plus insignifiante, il s'agit d'individus qui ne présententent aucune tare hématopoiétique, et qui ont joui jusque-là d'une bonne santé.

M. Hayem dans son ouvrage sur le Sang [109] avait cru devoir ranger sous la désignation d'anémie protopathique « d'une part les cas survenus pour ainsi dire spontanément, ceux dont l'étiologie est d'une remarquable insignifiance, d'autre part, les anémies nées sous l'influence de causes d'une certaine efficacité, telles que la misère, les grossesses répétées. » Depuis, acceptant les idées d'Eichhorst, il range le second groupe dans les anémies symptomatiques. (*Leçons sur le Sang*, 1900, p. 259).

SIGNES, ÉVOLUTION, DURÉE, TERMINAISONS, FORMES CLINIQUES, PRONOSTIC.

Le *début* de l'affection est insidieux : la pâleur du visage, a fatigue rapide, l'essoufflement au moindre effort, les palpitations, les troubles gastriques ouvrent la scène. Puis, plus ou moins rapidement, survient une faiblesse extrême et le malade doit garder le lit.

L'ensemble des symptômes que nous allons décrire n'ont, d'ailleurs, considérés en eux-mêmes, rien de spécifique. On peut les retrouver dans les autres variétés d'anémies. Ils sont liés, en effet, semble-t-il, à la déglobulisation extrême, indépendamment de la cause qui la produit. Ou du moins l'analyse clinique n'a pas encore permis de décrire un symptôme qui soit particulier à l'anémie pernicieuse protopathique. Et c'est seulement dans le groupement des signes que se trouve la caractéristique de la maladie.

L'aspect du malade est typique. La peau et les muqueuses sont décolorées, cireuses. Ce n'est ni la teinte verte de la chlorose, ni la teinte jaune du cancer : il a, suivant l'expression de M. Hayem, *la pâleur de la mort.* On a noté parfois la sécheresse de la peau, la chute des cheveux, des troubles de nutrition des ongles qui s'épaississent et deviennent friables, des taches pigmentaires rappelant celles de la maladie

d'Addison, quelques hémorragies cutanées. Mais le plus souvent les téguments ne présentent pas de lésions, le panicule graisseux est bien développé, l'embonpoint paraît conservé. On devra, il est vrai, éviter de se laisser tromper par une légère bouffissure de la face, début d'œdème que l'on trouve aussi au niveau des malléoles, et que l'on peut voir bientôt se généraliser.

L'appareil circulatoire montre les modifications que l'on trouve dans les grandes anémies. Le pouls est mou et rapide : cette accélération compense en partie la diminution de l'hémoglobine : celle-ci est en quantité moindre, mais elle subit un plus grand nombre d'oxydations successives. D'ailleurs, malgré cet effort de compensation, des recherches précises de Cavallero et Riva-Rocci ([32]) ont montré que les échanges sont, en général, diminués. La rapidité plus grande du pouls d'une part, et la diminution de la densité du sang de l'autre sont deux conditions qui favorisent, d'après les expériences de MM. Potain et Barié, la production des souffles vasculaires : on les retrouve, mais moins intenses que dans la chlorose, au niveau des jugulaires. Au niveau du cœur même on peut constater la dilatation des cavités droites, des palpitations, des souffles d'origine extra-cardiaque. D'après les recherches récentes de M. Von Leube ([160]) la dilatation des cavités pourrait être assez marquée pour produire une insuffisance mitrale ou une insuffisance tricuspidienne fonctionnelle avec souffles orificiels et pouls veineux positif. Quant aux hémorragies que l'on signale souvent dans l'évolution des anémies protopathiques, hémorragies de la peau et des muqueuses, épistaxis, stomatorrhagies, hématémèses, il est nécessaire d'analyser de très peu les observations dans lesquelles on les trouve mentionnées. D'ordinaire, en effet, dans ces cas on constate dès le début de l'affection une ou plusieurs pertes sanguines

abondantes et qui récidivent parfois : l'enfant dont Muir ([183]) rapporte l'observation était entré à l'hôpital pour épistaxis, hématémèses et purpura ; le malade de Blumer ([33]) avait depuis deux ans des hémorragies rectales ; le malade de l'observation II de la thèse d'Aubertin avait « une légère tendance à l'hémophilie, des hémorragies gingivales, des épistaxis abondantes et répétées ». Et dans les cas ce genre il est plus logique de considérer l'hémorragie comme la cause, l'anémie pernicieuse comme la conséquence. Le problème est ici tout différent de celui qui nous occupe, et consiste à trouver la cause de cette tendance aux hémorragies. D'ailleurs, si la plupart des cas d'anémie pernicieuse protopathique évoluent jusqu'au bout, et le nôtre en est un exemple, sans hémorragies cliniquement appréciables, il faut dire que parfois de petites hémorragies se montrent chez des malades déjà profondément anémiés et qui paraissent secondaires à l'anémie ou à la cause qui la produit. C'est ainsi qu'on trouve souvent des suffusions sanguines au niveau de la rétine et du névraxe, que nous étudierons avec les lésions du système nerveux.

L'appareil respiratoire est peu touché. Le malade s'essouffle au moindre effort; mais quand il est au repos, il n'est nullement dyspnéique, sa respiration est normale, parfois légèrement accélérée. Nous avons vu que, d'après Cavallero et Riva-Rocci, les échanges respiratoires sont, en général, diminués. Kraus ([134]), qui les a étudiés dans treize cas d'anémies de causes diverses, les a trouvés presque identiques à ceux de l'homme sain.

C'est du côté des *fonctions digestives* que l'on trouve les troubles les plus marqués. Ils sont loin, bien entendu, d'atteindre l'intensité qu'ils ont dans certaines anémies symptomatiques, anémie du cancer de l'estomac, anémie gravidique,

affections dans lesquelles ils jouent parfois un rôle étiologique prépondérant. On les trouve cependant signalés dans beaucoup de cas. Au début, ils se manifestent d'ordinaire par de la polyphagie, plus rarement par de l'anorexie et des vomissements. Puis, l'état du sang troublant la nutrition normale et le bon fonctionnement du tube digestif, la muqueuse s'altère, les glandes s'atrophient, l'appétit diminue, l'anorexie pour la viande apparaît, l'examen du suc gastrique le montre profondément modifié. L'acide chlorhydrique fait généralement défaut : Cahn et von Mering l'avaient constaté ; M. Hayem a fréquemment vérifié la vérité de cette assertion: il a trouvé à plusieurs reprises une hypopepsie intense, voisine de l'apepsie. Répondant à ce type, notre malade n'avait pas, en effet, d'acide chlorhydrique libre, et la valeur H + C'était très diminuée. Mais il n'en est toujours ainsi. Un malade de M. Hayem ([113]) avait une assez grande quantité d'HCL libre, une muqueuse non atrophiée, peut-être sans doute à cause de l'évolution rapide de l'affection chez lui. Il en était de même de la malade de MM. Ménétrier, Aubertin et Bloch ([178]). Les acides de fermentation peuvent se trouver en quantité notable. Lorsque ces troubles gastriques deviennent intenses ils influent à leur tour, par l'insuffisance d'alimentation qui en résulte, sur l'anémie qui les avait produit, et la marche de l'affection en est rapidement aggravée.

On donne les troubles intestinaux, la diarrhée rebelle, incessante, incoercible comme un symptôme presque constant. En réalité, dans les formes pures, la constipation existe assez souvent, tantôt seule, tantôt associée à des alternatives de diarrhée.

Le foie peut être touché : il devient légèrement douloureux ; les urines se foncent et sont chargées de pigments; la pâleur fait place à une teinte subictérique. Hunter ([120]) atta-

che à ces symptômes une certaine importance pour le diagnostic.

Il faut remarquer, d'ailleurs, que si l'anémie pernicieuse prédispose aux troubles gastriques et les aggrave chez les malades antérieurement atteints, il n'en est pas fatalement et toujours ainsi. Nous avons vu que l'acidité du suc gastrique peut être conservée. On a cité des cas d'anémie grave où l'on n'a trouvé ni symptômes stomacaux pendant la vie, ni lésions de la muqueuse à l'autopsie.

Il existe quelques troubles du côté du *système nerveux*. La faiblesse est extrême, le malade peut être atteint de parésie, même de paralysies. Associées à ces troubles, on peut constater de l'exagération des réflexes, des contractions fibrillaires, de la trépidation épileptoïde, de l'hypéresthésie: M. Lenoble ([153]) a montré comment ces phénomènes répondent à des lésions bien déterminées du système nerveux central. L'exploration des *organes des sens* révèle l'aberration, l'exaltation ou la faiblesse du goût, de l'odorat, de la vue. Les troubles oculaires ont été particulièrement étudiés : il existe souvent des hémorragies de la rétine, nombreuses, de couleur variable suivant leur ancienneté, régressant assez vite, en quelques semaines. Elles peuvent être accompagnées de rétinite, d'œdème de la papille. Ces lésions sont fréquentes, mais non constantes, et variables d'intensité. Ewald ([67]) les considère comme le signe le plus caractéristique de l'affection. Mais d'une intéressante et déjà ancienne discussion à la Société de médecine de Londres, il résulte que, d'une part, on peut rencontrer les hémorragies rétiniennes quand le nombre des globules tombe à la moitié du chiffre normal, et que, d'autre part, elles manquent dans bien des cas où l'anémie est plus prononcée.

Quant aux *fonctions cérébrales*, elles peuvent être intactes,

ou bien le malade se plaint d'insomnie, de vertiges, de céphalée ; il peut être atteint d'agitation, de mélancolie, de délire, Son esprit se fatigue vite, son intelligence est paresseuse. Nous le verrons à la période ultime tomber dans le coma.

La *température* est, d'ordinaire, régulière et normale. Elle était telle chez notre malade, sauf dans les derniers jours où nous la vîmes présenter quelques oscillations. Elle peut s'élever, monter à 40° et le mécanisme de cette hyperthermie n'est guère expliqué. Elle a pu descendre à 34° dans un cas de Lépine ([155]), à 24°8 dans un cas de Müller ([184]).

L'appareil urinaire est généralement indemne. Les urines sont de quantité normale. Elles ne renferment ni sucre, ni albumine. L'élimination des chlorures et de l'urée répond assez exactement à la quantité de sels et d'azote des aliments. L'urobiline est, généralement, en quantité notable, l'indican abondant. On a souvent trouvé une proportion excessive de fer : nous n'en avons trouvé dans notre cas, comme à l'état normal, que des traces indosables. Hunter ([120]) attache une grosse importance à la coloration foncée des urines qui contrasterait avec la teinte pâle ordinaire des urines dans l'anémie. Il y voit la preuve que le tube digestif est primitivement touché et que ses lésions retentissent sur le foie.

Tel est l'ensemble des grands symptômes de l'anémie pernicieuse protopathique. Ils n'ont, on le voit, rien de caractéristique et paraissent tous être secondaires à l'anémie. Tout au plus peut-on remarquer que c'est du côté du tube digestif que sont les manifestations les plus intenses et les moins faciles à expliquer par la simple déglobulisation.

On associe, d'ordinaire, au terme d'anémie pernicieuse celui de *progressive*. Le plus souvent, en effet, l'affection, surtout quand elle est abandonnée à elle-même, s'aggrave de jour en jour. Nous avons réservé pour un chapitre spé-

cial l'étude quantitative et qualitative du sang. Disons simplement ici que, parti de 1.500.000 globules ou même moins, on voit ce nombre diminuer encore, tomber au-dessous d'un million, de 500.000, de moins encore dans quelques cas exceptionnels. Et cette diminution progressive s'accompagne d'un cortège d'autres modifications sanguines dont nous verrons le détail. A mesure que l'anémie s'accentue, les symptômes s'aggravent: la faiblesse devient extrême, les œdèmes plus étendus, l'anorexie complète, les vomissements fréquents, la température anormale, dépassant ou n'atteignant pas 37° ; le malade de plus en plus somnolent est plongé dans une torpeur dont on ne le tire qu'avec peine, et peu à peu, comme une lumière privée d'oxygène, il s'éteint.

La *durée* de la maladie, dans cette forme progressive, est d'ordinaire de quelques mois, parfois quelques semaines, rarement plus d'une année.

Mais l'affection n'évolue pas et ne se termine pas toujours ainsi. Suivant la prédominance de tel ou tel symptôme, la marche irrégulière de la maladie, ses associations possibles à d'autres formes morbides, on a décrit quelques types cliniques assez nettement définis.

Il existe une *forme fébrile* dans laquelle la température atteint et dépasse 40°, tantôt continue, tantôt intermittente, tantôt présentant les plus grandes irrégularités.

On donne le nom de *forme pseudo-cancéreuse* au cas dans lequel la précocité et l'intensité des troubles gastriques, l'anorexie élective, les modifications profondes du suc gastrique, l'absence d'HCL libre, l'élévation d'α, la présence d'acides de fermentations font naturellement penser au cancer de l'estomac.

Dans leur Mémoire, MM. Chauffard et Lœderich ([35]), décrivent une *forme ictérique*, l'ictère se montrant par poussées

successives et dû à l'insuffisance du foie qui ne pourrait détruire le pigment sanguin en excès.

Il est une *forme associée*, dans laquelle on constate à la fois les symptômes de l'anémie pernicieuse et ceux de la leucémie : tantôt, comme dans un cas de Litten, la leucémie est très tardive et ne se montre que quelques jours avant la mort ; tantôt, Gerhardt en cite un exemple, la diminution rapide des globules rouges survient chez un malade atteint de leucémie.

Il est enfin une dernière forme que l'on désigne sous le nom *d'anémie pernicieuse de Runeberg :* c'est une anémie pernicieuse à marche irrégulière avec rémissions. Parfois spontanée, cette forme se montre surtout sous l'influence du traitement. Et depuis que l'on emploie contre l'anémie pernicieuse la thérapeutique active dont nous donnons plus loin le détail, on en voit les exemples se multiplier tous les jours. Ces rémissions sont de durée variable et peuvent dépasser une année.

Pouvons-nous aller plus loin, et dire que son *pronostic* n'est pas désespéré, que l'anémie pernicieuse protopathique peut guérir ? Il est permis de l'espérer, mais l'affirmer serait au moins prématuré. Sans doute les cas commencent à devenir nombreux dans lesquels on signale que le malade a paru s'améliorer et guérir. Mais nous n'avons pas encore de documents qui constatent à longue échéance le maintien de la guérison d'un cas d'anémie pernicieuse protopathique bien caractérisé.

Sur quel signe nous baserons-nous pour espérer, sinon la guérison définitive, du moins quelque rémission ? Il faudra, sans doute attacher une grande importance à l'examen clinique du malade, à la constatation du bon fonctionnement de son tube digestif, à la mesure du degré de son anémie. Mais

il est un signe plus important que nous trouvons dans l'examen du sang, c'est le grand nombre des hématoblastes et la rétractibilité du caillot. Signalé depuis plusieurs années par M. Hayem, ce signe a reçu des interprétations différentes, il a gardé pratiquement toute sa valeur. En effet, tandis que nous voyons l'accord ne pas se faire sur la valeur pronostique de la présence dans le sang de globules rouges nucléés, les uns, tels que Engel et Dominici donnant aux mégaloblastes une signification fâcheuse, les autres, MM. Vaquez et Aubertin par exemple, considérant leur présence comme d'un bon pronostic, l'augmentation du nombre des hématoblastes et sa conséquence, la rétractibilité du caillot, est considéré par tous comme d'un pronostic heureux. Au contraire, quand on verra que le caillot ne se rétracte pas, ou que sa rétraction est inconstante, on pourra dire que le malade est sans doute irrémédiablement perdu

LE SANG

C'est sur l'étude du sang et des organes hématopoiétiques dans l'anémie pernicieuse qu'ont porté, comme il est naturel, les recherches les plus approfondies. Et l'on s'est efforcé, non seulement de voir les lésions, mais encore de les interpréter et de les systématiser. Mais, malgré leur intérêt, leur originalité et leur part de vérité certaine, trop d'objections peuvent être faites aux différents systèmes pour qu'on puisse les accepter sans réserves. Aussi allons-nous nous contenter d'exposer d'abord et de mettre en lumière les faits constatés; et nous indiquerons ensuite les différentes interprétations que l'on a et que l'on peut donner.

Examen physique.

Aspect du sang et des taches de sang. — Le sang est décoloré, rosé et non pas rouge comme à l'état normal. Il ressemble à celui de la leucémie. Mais tandis que dans le premier cas il est moins épais, plus fluide, puisqu'il doit sa décoloration à la simple diminution du nombre des globules ; dans le second il est plus dense, plus visqueux, sa teinte rosée étant due surtout à l'abondance des éléments blancs surajoutés.

Le procédé de Tallqvist ([232]), récemment repris par M. Sabrazès ([233]), met facilement en évidence la pénurie des éléments figurés: si l'on fait tomber sur une feuille de papier filtre une goutte de sang d'anémie pernicieuse, on voit autour de la tache rouge centrale un liseré clair, aqueux. Il a, d'ailleurs, constaté, mais nous ne pensons pas que ce fait existe dans tous les cas, que le liseré se fonce peu à peu à mesure que l'on approche de l'issue fatale, sa couleur indiquant celle du plasma sanguin, parfois très coloré dans les grandes anémies.

Relations du sérum et du caillot. — On sait que le sang normal coagulé, abandonné dans une éprouvette, se rétracte et se sépare en deux parties, le caillot et le sérum. M. Hayem ([113]) a attiré l'attention sur l'absence de rétractilité du caillot dans l'anémie pernicieuse protopathique. Mais il n'a donné ce fait ni comme constant, ni comme pathognomonique, comme on a tendance à le lui faire dire aujourd'hui. Nous lisons, en effet, dans ses *Leçons sur les Maladies du sang*, p. 264 :

« J'appelle votre attention sur l'irrétractilité du caillot sans pouvoir toutefois vous la présenter comme pathognomonique. On doit, quant à présent, considérer ce fait, quand il existe, comme confirmatif du diagnostic. Mais dans le cas où le caillot aurait conservé la faculté de fournir du sérum, on ne serait pas autorisé, dans l'état actuel des données que nous venons d'acquérir sur ce point, à repousser l'hypothèse d'anémie pernicieuse protopathique. »

Il est, en effet, des cas où le caillot se rétracte, d'autres dans lesquels il est irrétractile, d'autre enfin, comme celui de MM. Rénon et Tixier ([207]) et comme le nôtre, où l'irrétractilité se montre et disparaît tour à tour.

Couleur du sérum. — Le sérum est tantôt de coloration normale ou atténuée, tantôt d'une teinte jaune plus intense,

due sans doute au léger degré de subictère et de cholémie qui se montre parfois dans le cours de l'anémie pernicieuse. Mais des recherches de Litten (165) et de Grawitz (92) il résulte qu'il ne renferme qu'exceptionnellement de l'hémoglobine dissoute, pas plus, d'ailleurs, qu'on ne constate d'hémoglobinurie.

Densité. Sédiment. Résidu sec. — Ces trois caractères se modifient généralement d'une façon parallèle. Mais, comme dans l'anémie pernicieuse protopathique les variations portent presque exclusivement sur les éléments figurés, et que la teneur en éléments dissous est peu changée, c'est du côté du sédiment que nous trouvons la diminution la plus marquée.

La densité, assez délicate, d'ailleurs, à déterminer d'une façon précise, baisse, de sa moyenne normale 1054, à 1030 et même au-dessous. Le résidu sec a été trouvé diminué de moitié, 11 et 10 0/0 au lieu de 22, son poids normal.

Quant au sédiment, que l'on étudie par la méthode de Marcano (174), au lieu de représenter, comme chez un sujet sain, la moitié du volume du sang, il peut se trouver réduit au dixième et même moins.

Masse totale du sang. — Il y aurait un grand intérêt à connaître la masse totale du sang des anémiques, à savoir si cette masse est augmentée et de beaucoup. Sans vouloir bien entendu expliquer l'anémie simplement par une dilution plus grande de globules qui, considérés non plus dans une quantité limitée du sang mais dans l'ensemble de la masse sanguine conserveraient leur nombre normal, il faudrait savoir quelle part exacte revient dans chaque cas à l'augmentation du sérum, à l'hydrémie. Nous voyons, en effet, dans un ordre d'idées tout opposé, le sang des cholériques renfermer par millimètre cube un nombre de globules supérieur à la normale, sans que le nombre total augmente, simplement par

condensation du sérum. Et de même, dans un cas de cancer de l'estomac arrivé au dernier degré de la cachexie, alors que nous pensions trouver la formule d'un sang anémique, nous vîmes avec surprise, la veille même de la mort, un sang très rouge renfermant plus de 4 millions de globules par millimètre cube : donc, en apparence, richesse globulaire ; en réalité, sang condensé chez un homme complètement déshydraté.

Malheureusement il n'est pas possible de déterminer, d'une façon même approximative, la masse totale du sang d'un sujet, et cette donnée nous manque, bien qu'elle soit indispensable pour mesurer d'une façon rigoureusement scientifique le degré d'une anémie.

Malgré l'opinion de Grawitz, qui croit que la masse totale du sang est diminuée dans l'anémie pernicieuse, nous pensons, au contraire, nous basant sur la présence des œdèmes qui l'accompagnent presque toujours, qu'elle doit être augmentée.

Examen chimique, cytologique, bactériologique.

1° Variations des éléments normaux du sang.

1° *Éléments figurés.*

Hématoblastes. — La diminution du nombre des hématoblastes est la règle pour M. Hayem. Ils descendent de 300.000 à 25.000 est même au-dessous. Cette diminution est précoce, et non pas ultime, comme dans les anémies secondaires. Ils étaient très diminués dans les cas qu'il a étudiés ([109], [113]). Ils étaient aussi très peu nombreux dans notre cas. Mais leur

nombre peut être normal, même augmenté. Ce fait, d'ailleurs est rare si l'on a soin de ne pas compter dans les anémies protopathiques ces cas complexes, où l'on voit s'associer des causes très diverses, infection, inanition, hémorragies, sans qu'il soit possible de faire la part exacte de chacune dans l'étiologie des troubles que présente le malade, sans qu'il soit possible par conséquent de dire si c'est vraiment d'un cas d'anémie pernicieuse protopathique qu'il s'agit.

Globules rouges. — Ce sont les hématies qui présentent les modifications les plus marquées.

Leur *nombre*, souvent difficile à déterminer exactement à cause de leur fragmentation et des débris globulaires, est de 1 million, de 500.000, de moins parfois. D'ailleurs c'est moins de leur quantité même que des variations de leur nombre et de leur valeur en hémoglobine que l'on peut tirer quelques règles pour le pronostic. Notre cas a été mortel, avec 1 million de globules; la malade de MM. Chauffard et Lœderich [35] qui était descendu à 560.000 a guéri.

Leur *volume* est très inégal. La plupart des observations ne donnent pas de renseignements précis et notent simplement la présence de globules nains et de globules géants, la prédominance fréquente de ces derniers. Les globules nains peuvent descendre à 3 et 2 μ, les globules géants atteignent jusqu'à 15 μ. En général le diamètre moyen est augmenté. Mais ce caractère n'est ni constant, ni pathognomonique. Dans un cas, M. Hayem [113] a constaté que les globules géants ne se sont montrés qu'à la période tout ultime de la maladie. Dans notre cas, au contraire, la diminution du diamètre moyen a été progressive jusqu'à la mort : il était de 8 μ le 15 octobre, de 7 μ 3 le 28 novembre, de 6 μ le 1er décembre. Il y aurait intérêt à ce que des mensurations précises soient données dans toutes les observations, faites avec un oculaire

micrométrique ou par l'emploi de la règle globulimétrique de Malassez ([171]). On se rappellera, d'une part, que même le sang normal renferme des globules de différents diamètres, qu'en second lieu les préparations doivent être étudiées en plusieurs points, les globules plus volumineux pouvant être entraînés vers l'une des extrémités de la lame ou vers les bords comme le sont souvent les globules blancs.

Leur *forme* est généralement modifiée. Ils deviennent elliptiques, en raquette, en massue : *poïkilocytose* d'ailleurs toute artificielle pour les uns et due à la difficulté d'étalement et de dessication d'un sang très anémique ; mais, pour les autres, signe d'une réelle valeur, qui révélerait la dégénérescence des globules ou peut-être leur régénération. Elle n'existe pas toujours.

La *valeur globulaire* est variable. Elle peut être appréciée directement par la méthode colorimétrique, indirectement par les différents procédés de mesure de l'hémoglobine. Elle peut être diminuée, normale ; elle est, le plus souvent, augmentée, pouvant monter jusqu'à 2. Est-ce parce que les globules ont eux-mêmes un volume plus considérable ou bien leur protoplasma est-il vraiment surchargé d'hémoglobine ? Il faudrait plusieurs observations, avec la mensuration exacte des globules rouges pour pouvoir se prononcer à ce sujet.

D'ailleurs les globules, même de volume inégal, sont inégalement chargés d'hémoglobine. C'est un fait que l'on peut constater, et sur les préparations non colorées, où l'on voit qu'ils n'ont pas tous une teinte uniforme, et surtout sur les préparations colorées : avec les couleurs acides, on constate que l'éosine colore avec une intensité très différente deux globules voisins, parfois différents points d'un même globule; avec les couleurs basiques, certains globules se colorent d'une teinte uniforme, d'autres présentent des points d'élection, de

grosses granulations basophiles. Donc *Polychromatophilie* totale ou partielle, atteignant un nombre variable de globules rouges, telle est encore une des variations qu'ils peuvent présenter.

Quantité d'hémoglobine. — D'après ce que nous avons dit du nombre des globules d'une part, de la valeur globulaire de l'autre, on voit que, dans tous les cas, la quantité d'hémoglobine par millimètre cube de sang est très abaissée. Elle peut descendre au cinquième, au dixième et même moins du chiffre normal.

Qualité de l'hémoglobine. — Poussant plus loin l'analyse on a constaté que la qualité de l'hémoglobine, c'est-à-dire sa composition est modifiée : sa richesse en fer est diminuée.

Résistance globulaire. — L'étude de la résistance globulaire a été rarement faite. Dans un cas, M. Vaquez ([210]) l'a trouvée légèrement augmentée ; dans un autre, M. Veyrassat ([213]) l'a trouvée diminuée. Il serait bon qu'elle soit recherchée suivant la méthode de Vaquez et Ribierre ([239], [211]) dans tous les cas. Mais il ne faudrait pas, des résultats trouvés, tirer des déductions hâtives. Elle peut être augmentée pour les globules qui restent, alors qu'elle était, au contraire, diminuée pour la plupart, pour tous ceux qui ont été détruits. Elle peut être, d'autre part, diminuée pour tous les globules, sans que cette diminution soit précisément la cause initiale de l'anémie.

Globules blancs. — Les modifications des globules blancs que l'on pourrait, au premier abord, considérer comme secondaires et sans importance, nous paraissent cependant avoir un intérêt primordial, et c'est peut-être en les étudiant de plus près que le problème de l'anémie pernicieuse protopathique pourra être tranché.

Leur *nombre* est rarement augmenté. Il a pu exceptionnel

lement monter à 12.000; il était, dans notre cas, un peu supérieur à la normale; il descend parfois à 4.000 et 2.000. Mais il est à remarquer que, même dans les cas extrêmes, il est loin d'être aussi diminué que celui des globules rouges : le sang peut ne renfermer que le dixième ou le quinzième de ses hématies; pour les leucocytes il n'en est jamais ainsi.

La *formule leucocytaire* est modifiée. En ne considérant pour le moment que les éléments normaux, on constate le plus souvent que le nombre des polynucléaires neutrophiles s'abaisse, descend de 65 0/0 à 50, à 30, au-dessous parfois ; que les polynucléaires éosinophiles ont été trouvés en nombre égal, supérieur ou inférieur au nombre normal ; qu'enfin les éléments mononucléaires non granuleux sont augmentés. Et, rapprochant ces notions de ce que nous avons dit du nombre total des leucocytes, on voit qu'en fin de compte le sang des malades atteints d'anémie pernicieuse protopathique renferme plus d'éléments mononucléés non granuleux qu'un sang normal, et beaucoup moins de polynucléaires, sans que cependant la diminution des polynucléaires soit aussi marquée que celle des hématies.

On n'a que rarement étudié le *volume* et les *déformations* des globules blancs. C'est une lacune. Dans notre cas, nous avons trouvé leur diamètre augmenté : les polynucléaires avaient une moyenne de 15 μ, et, d'autre part, leur aspect était assez spécial, avec un noyau très divisé.

2° *Éléments non figurés.*

Nous devons nous demander, maintenant, ce que deviennent les éléments normaux non figurés du sang dans l'anémie pernicieuse protopathique, savoir, en d'autres termes, si et comment la composition du sérum est modifiée.

Cette recherche a été rarement faite. La raison en est, sans

doute, qu'elle demande une quantité de sérum assez considérable, et l'on hésite naturellement à spolier de plusieurs centimètres cubes de sang un organisme déjà si profondément anémié. Faute de mieux on pourrait employer la technique que nous avons suivie : la ponction du cœur faite immédiatement après la mort, qui permet de retirer une grande quantité de sang, dont la composition ne doit pas être, sans doute, profondément modifiée.

La quantité d'*albumine* du sérum conserve, dans l'anémie pernicieuse protopathique, un taux à peu près normal. Chez le malade que nous avons étudié nous l'avons trouvé cependant diminuée : 50 grammes par litre de sérum, au lieu de 75 grammes à 80 grammes, chiffre normal. Ce maintien du taux normal d'albumine ne doit pas être confondu avec la diminution de l'albumine et de l'azote du sang total : dans ce cas, en effet intervient la diminution du nombre des hématies ; ce sont les albuminoïdes protoplasmiques et l'azote globulaire qui font défaut.

Quant à la teneur du sérum en *substances minérales*, elle est à l'état normal de 8 gr.85 0/000. Or, dans notre cas, l'examen direct nous a montré que le sérum renfermait 5 gr.10 de chlorures 0/000. Chez le malade de MM. Lesné, Clerc et Lœderich ([159]) on a trouvé 5 gr. 26.

L'absence d'hémolyse par le sérum de notre malade nous a montré, indirectement qu'il avait conservé son isotonie. Il en est généralement ainsi.

2° Apparition d'éléments anormaux dans le sang.

1° *Éléments figurés anormaux.*

Parasites et microbes. — Le sang renferme-t-il des parasites, des microorganismes ? et, s'il en renferme, lesquels ?

Plusieurs auteurs, Henrot ([111]) Perles, ([195]) Senator ([226]), etc., ont décrit dans des cas d'anémie pernicieuse protopathique de petits éléments arrondis, mobiles, changeant de forme, poussant des pseudopodes, mais ils étaient frappés de ce fait que ces éléments ne pouvaient être ni cultivés, ni colorés. Or, M. Hayem ([110]) a montré que dans les anémies graves, certains globules rouges, de préférence ceux de petite taille, pouvaient devenir contractiles, avoir des mouvements spontanés et les a désignés du nom de *pseudo-parasites*, généralement adopté.

Récemment M. Lefas ([151],[152]) a décrit des parasites endoglobulaires qu'il a trouvés dans trois cas d'anémie grave. L'inoculation a été positive au lapin : elle a reproduit chez lui le syndrome hématologique de l'anémie pernicieuse, et les parasites ont été retrouvés dans le sang et dans les organes.

Quant à la présence de microbes cultivables, elle a été recherchée souvent, et les résultats presque toujours ont été négatifs. Aussi est-il probable que dans les cas rares où l'on a obtenu, en ensemençant le sang, des cultures positives, il s'agissait d'infection secondaire ou de technique défectueuse. C'est ainsi que nous expliquons l'unique colonie de de staphylocoques que nous avons vu pousser dans l'un de nos tubes, après avoir fait avec le sang de notre malade, en deux fois, six ensemencements dont cinq restèrent absolument négatifs.

En résumé, ni parasites, ni microbes libres dans le plasma ; peut-être parfois des éléments endoglobulaires dont l'étude doit être approfondie.

Globules rouges nucléés. — Pas plus pour les éléments anormaux que pour les éléments normaux nous ne pouvons donner de formule qui s'applique à tous les cas. Les hématies nucléées peuvent se montrer ou manquer. Elles peuvent,

spontanément ou sous l'influence du traitement, apparaître et disparaître tour à tour. Leur *nombre* est variable : on en donne généralement le pourcentage par rapport au nombre de globules blancs ; il y a d'ordinaire de 1 à 10 hématies nucléées pour 100 leucocytes, parfois seulement 1 pour 200 ou 300 ; plus rarement le nombre des uns et des autres est presque égal. D'ailleurs la courbe des globules nucléés peut, dans les formes fatales, monter ou au contraire décroître peu à peu jusqu'à la mort, et, dans les formes qui guérissent, elle peut s'élever brusquement sous l'influence de la médication stimulante, pour décroître ensuite. Sans qu'il soit possible de donner une limite précise, il est rare d'en trouver encore quand le nombre des globules rouges dépasse 1.500.000.

Leur *volume* est très variable : ils peuvent être plus petits, plus grands ou bien avoir à peu près les mêmes dimensions qu'un globule rouge normal.

Quant au noyau, il est tantôt libre, tantôt en voie d'expulsion, tantôt au centre du protoplasma. Il peut être arrondi, bilobé, trilobé, divisé, en voie de kariokinèse. Il peut être de dimensions très réduites, comme paraissant se fondre, ou bien, au contraire, avoir des dimensions considérables, ne laissant autour de lui qu'une mince bande de protoplasma. Il se colore enfin avec une intensité variable, tantôt en tache d'encre, caractéristique, tantôt au contraire volumineux et pâle, et le diagnostic avec un leucocyte peut être alors très délicat.

Un fait à noter, — dont l'ignorance a sans doute provoqué parfois des descriptions inexactes, — est que l'on classe ces éléments en *microblastes*, *normoblastes* et *mégaloblastes* en se basant moins sur les dimensions de l'élément tout entier que sur l'étendue et la coloration de son noyau : le noyau du mégaloblaste est clair et volumineux, mais l'élément dans

son ensemble peut être plus petit qu'un normoblaste (1).

Dans l'anémie pernicieuse protopathique on trouve ces différentes formes associées; l'une d'elle prédomine parfois.

Mais, nous l'avons vu, il est des cas dans lesquels, même avec une déglobulisation excessive, des recherches attentives et prolongées, des examens successifs ne permettent pas de découvrir une seule hématie nucléée.

Myélocytes. — Ce que nous avons dit sur l'inconstance et la variabilité de forme et de nombre des globules nucléés, nous pouvons le répéter pour les mononucléaires granuleux : ils peuvent manquer pendant toute la durée de la maladie, se montrer et disparaître ensuite, exister d'une façon constante. Ils sont en nombre variable : dans notre cas, ils étaient 5 à 6 pour 100 leucocytes ; on peut en trouver beaucoup moins, être forcé de parcourir toute une préparation pour en trouver un seul; ils peuvent exceptionnellement être en nombre prédominant. Ce sont des myélocytes neutrophiles surtout, quelques myélocytes éosinophiles leur sont parfois associés.

Cellules d'irritation de Türck et *Grands lymphocytes* (Aubertin). — Dans beaucoup d'observations, on se contente de donner la numération des polynucléaires, des myélocytes et des mononucléaires non granuleux, réunissant dans ce dernier groupe des éléments d'aspect très différent. Sans doute, l'existence de nombreuses formes de transition peut en rendre l'analyse difficile et le pourcentage un peu artificiel. Il y

1. Nous tenons à insister sur ce point, car nous nous sommes demandé si les termes de mégaloblastes et de normoblastes étaient définis de la même façon par tous les auteurs, et si certains, par analogie avec les globules géants, nains et normaux, ne se basaient pas uniquement sur le diamètre total de l'hématie nucléée pour la classer dans le groupe des mégaloblastes, des normoblastes ou des microblastes. Il y a là une cause de confusion à relever.

aurait intérêt cependant à ce qu'on énumère à part les lymphocytes et les mononucléaires grands et moyens ; à ce qu'on recherche, en second lieu, la présence et le nombre de deux éléments blancs, qui n'existent pas dans le sang normal.

Nous voulons parler d'abord de la *cellule d'irritation de Türck*. C'est un gros leucocyte mononucléaire, à protoplasma fortement basophile. Sur des préparations au bleu de méthylène et au bleu de Unna, il est au moins aussi foncé que le noyau. Sur des préparations au triacide, il tranche par sa coloration foncée. Leur nombre est généralement peu considérable. Chez notre malade, l'examen de plusieurs préparations ne nous a pas permis d'en trouver. A côté de ces éléments, et généralement plus nombreux, on trouve de grandes cellules, ayant les dimensions d'un grand mononucléaire, mais caractérisées par la forme ronde et régulière du protoplasma et du noyau. Par l'hématéine, le noyau se colore assez fortement, moins cependant que celui d'un lymphocyte, le protoplasma est légèrement bleuté. Aubertin (1) les désigne sous le nom de *grands lymphocytes*, désignation toute morphologique d'ailleurs, car il leur donne une origine médullaire. Il a cherché et trouvé ces éléments dans presque tous les cas, parfois en proportion considérable, jusqu'à 19 0/0. Nous en avons trouvé seulement de 1 à 3 0/0.

Leucocytes iodophiles. — On a signalé parfois la présence de leucocytes iodophiles. Ce sont des leucocytes avec des granulations qui se teignent par l'iode en brun acajou. On les croyait d'abord formées de glycogène ; en réalité, on ignore leur nature.

2° *Éléments non figurés anormaux.*

Oxyde de carbone. — Le sang normal renferme de l'azote, de l'oxygène, de l'acide carbonique, de l'hydrogène et des

carbures d'hydrogène en petite quantité. MM. Lépine et Boulud (157) ont trouvé des traces évidentes d'oxyde de carbone dans le sang de chiens rendus artificiellement anémiques et de malades anémiés, alors que le sang d'un individu sain n'en renferme pas. C'est donc un fait qui se montre dans l'anémie pernicieuse protopathique, sans d'ailleurs lui être spécial.

Substances hémolytiques. — On devait naturellement se demander si l'anémie pernicieuse protopathique n'était pas simplement due aux propriétés hémolytiques du sérum du malade. Or ce pouvoir hémolytique pourrait tenir à deux ordres de causes : causes physiques, c'est-à-dire diminution des sels, d'où disparition de l'isotonie entre le sérum et les globules ; causes chimiques, c'est-à-dire présence dans le sérum de substances capables de détruire les globules, bien que l'isotonie soit respectée.

Nous avons vu que le sérum des anémies pernicieuses protopathiques est isotonique ; si donc il a des propriétés hémolysantes, c'est au second groupe de causes, aux causes chimiques, que nous devons les rattacher. En réalité il n'en est rien. Le sérum des anémies pernicieuses protopathiques n'est pas plus hémolysant par présence de substances chimiques anormales qu'il ne l'est par troubles d'isotonie. Cette recherche a été, d'ailleurs, rarement faite. Dans notre cas, le résultat a été tout à fait négatif. Nous avons employé la méthode de Pagniez (44). Voici les résultats qu'elle nous a donnés :

Procédant comparativement avec le sérum de notre malade et avec du sérum de pneumonique, nous avons constaté exactement la même résistance des globules dans les deux : nous avons employé d'une part des globules d'un sujet normal, d'autre part des globules de lapin lavés dans de l'eau

salée. Bien que nous ayons mis une petite quantité de globules pour une grande quantité du sérum à examiner, et placé le mélange pendant deux heures à l'étuve, nous n'avons pas eu la moindre destruction globulaire, les hématies ont conservé leur volume et leur forme, la couleur du sérum ne s'est pas du tout modifiée.

Le sérum de l'anémie pernicieuse protopathique ne renferme par conséquent pas de substances hémolysantes, ou du moins n'en renferme pas dans tous les cas.

LES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

LA MOELLE OSSEUSE

La moelle osseuse présente, à l'état normal et pathologique, trois types nets, entre lesquels toutes les formes intermédiaires peuvent être rencontrées :

1° La *moelle jaune*, cylindre blanc jaunâtre, d'où suinte, à la moindre pression, une graisse fluide. Elle montre, à la coupe, lorsque les cellules graisseuses se sont échappées, de grandes vacuoles juxtaposées ; de place en place un vaisseau sanguin et dans les espaces intervacuolaires de petits amas de rares cellules. (Voir Planche II, fig. 1, p. 108).

2° La *moelle congestionnée*, moelle rouge mais non pas moelle active, que l'on peut trouver quand existe une cause locale ou générale de congestion, traumatisme, pléthore sanguine, asystolie. Elle pourrait, au premier abord, être confondue avec la forme suivante. Mais l'analyse microscopique montre qu'elle renferme simplement les éléments de la moelle jaune avec un afflux d'hématies.

3° La *moelle active ou moelle fœtale*, rouge aussi, mais d'un aspect microscopique tout particulier. Car à côté des hématies qui s'y trouvent en grand nombre encore, on voit, prédominant souvent, des éléments spéciaux, que ne renferme pas

le sang normal, et dont nous ferons tout à l'heure une étude détaillée. (Voir Planche II, fig. 2 et 3, p. 108).

Ces trois types de moelle osseuse sont ainsi distribués :

La moelle congestionnée est toujours pathologique, se montre dans les cas d'afflux sanguin ou de stase que nous avons cités ;

La moelle active, moelle fœtale, occupe tout le squelette du fœtus; mais, à partir de la deuxième enfance, elle disparaît peu à peu dans les os longs, et finalement chez l'adulte. elle existe seulement dans les os du crâne, les côtes, le sternum, le rachis ;

La moelle jaune la supplante peu à peu, finit par occuper presque tout le squelette : c'est dans la diaphyse du fémur qu'il est le plus commode de l'étudier.

De ces faits résulte cette conclusion pratique : en présence d'un sujet, adulte, dont on veut étudier la moelle osseuse, c'est la diaphyse d'un os long, du fémur de préférence, qu'il faut d'abord ouvrir. La moelle est-elle rouge, dans toute son étendue, sans cause de congestion locale, il est inutile de chercher ailleurs : la moelle fémorale étant normalement la plus inactive, son retour à l'activité fœtale montre qu'à plus forte raison dans tout le squelette il doit en être ainsi. Mais si l'on trouve une moelle jaune, normale, il faut pousser plus loin ses recherches, et voir si la régression de la moelle fœtale n'est pas plus étendue, plus intense qu'à l'état normal, et si la moelle des os courts et des os plats ne s'est pas elle-même appauvrie. Il faut, en outre, examiner, avons-nous dit, toute la moelle diaphysaire d'un os long : il est des cas, en effet, où l'on a trouvé une reviviscence partielle, par îlots.

Les éléments de la moelle en activité, moelle du fœtus, moelle des os courts et plats de l'adulte normal, moelle diaphysaire de l'adulte dans certains états pathologiques, ces éléments doivent être, pour comprendre la description qui va suivre, très exactement connus. Nous en rappelons ici les différentes variétés :

1° *Éléments chargés d'hémoglobine*, c'est-à-dire d'une part *globules rouges normaux*, anucléés, avec toutes les variations de forme, de volume, de quantité d'hémoglobine et par suite d'intensité de coloration qu'ils peuvent présenter ; d'autre part *globules rouges nucléés*, dont nous avons décrit, à propos du sang anémique, les différentes formes, microblastes, normoblastes, mégaloblastes (voir p. 32 et pl I, fig. 2, p. 106).

2° *Éléments non chargés d'hémoglobine.* — Les uns, que l'on trouve d'ailleurs aussi bien dans la moelle jaune, appartiennent à la trame conjonctivo-vasculaire : *cellules conjonctives*, minces, aplaties, à noyau pâle, à protoplasma en réseau et *cellules endothéliales* des vaisseaux. Les autres, désignées sous le nom *d'éléments lymphoïdes*, *lymphocytes* et *mononucléaires* ordinaires non granuleux, ne se trouvent que rarement et en petite quantité dans la moelle, formation aberrante pour certains auteurs, reviviscence pour d'autres d'un état embryonnaire normal. En troisième lieu enfin des cellules qui sont, avec les globules nucléés, les éléments propres de la moelle ; on les désigne sous le nom de *cellules du tissu myéloïde :*

Mégacargocytes : cellules volumineuses, pouvant atteindre 50 μ avec un énorme noyau bourgeonnant.

Myélocytes ou *cellules médullaires de Cornil*, mononucléaires à protoplasma granuleux, qui présentent les trois variétés de *m. éosinophile*, *m. neutrophile*, *m. basophile* suivant l'affinité pour les matières colorantes de leurs grains.

Myélocyte basophile ou *orthobasophile* de Dominici (1, 2) : à noyau clair, à protoplasma plus fortement mais uniformément teinté : élément qui serait le premier stade des mononucléaires granuleux.

L'appauvrissement du sang, aussi bien en éléments hémoglobinifères qu'en éléments granuleux, que nous avons constaté dans l'anémie pernicieuse protopathique ferait croire *à priori* qu'à plus forte raison la moelle osseuse doit être privée de son hémoglobine et de ses éléments granuleux.

Il est loin cependant d'en être toujours ainsi.

Dans un certain nombre d'observations qu'Aubertin a réunies dans la deuxième partie de sa thèse, on a trouvé une moelle osseuse graisseuse, très pauvre en éléments figurés. Tous les cas, d'ailleurs, ne se rapportent pas à des types purs d'anémie protopathique. Un certain nombre appartiennent à ces formes complexes, où différentes causes d'anémie, hérédité morbide, hémorragies, infection, intoxication chronique se trouvent associées ; formes dont l'intérêt clinique est considérable puisqu'elles répondent à la réalité des faits, mais qu'il est malheureusement assez difficile de classer. Cependant il est quelques cas où le syndrome de l'anémie protopathique, tel que nous l'avons défini, s'est trouvé réalisé, et dans lesquels on a trouvé une moelle jaune, inactive non seulement dans les diaphyses, mais même dans le sternum et les côtes, comme si l'organisme avait épuisé, pour lutter contre l'anémie, jusqu'aux ultimes réserves de ses globules.

Mais, le plus souvent, on trouve une moelle riche en éléments figurés. Parfois c'est une réaction localisée, en îlots disséminés : sur le fond jaune de la moelle normale tranchent des taches roses, tantôt amas de cellules myéloïdes, tantôt simplement petites hémorragies. D'ordinaire la moelle est modi-

fiée dans toute son étendue. Les vésicules graisseuses ont disparu et sont remplacées par des éléments figurés. C'est cette forme que nous avons trouvée dans notre cas. Mieux qu'une description, la figure que nous donnons (voir Planche II, fig. 2 et 3, page 108) permettra de se rendre compte des modifications profondes qu'elle a subies à partir de l'état normal représenté au-dessus. L'analyse des cellules, qu'il est plus commode de faire sur des frottis, car elles offrent alors plus de ressemblance avec les éléments du sang, a fait constater presque toujours, comme ici, la rareté relative des hématies, le grand nombre de globules nucléés, la plupart normoblastes, la prédominance manifeste des myélocytes neutrophiles, avec quelques formes plus rares, myélocytes cosinophiles, myélocytes basophiles, mégacaryocytes, polynucléaires, lymphocytes. On a donné comme caractéristique de cette moelle d'anémie pernicieuse la prédominance des mégaloblastes et des globules géants : nous avons trouvé, au contraire, comme d'autres observateurs d'ailleurs, une prédominance nette des normoblastes et des hématies de dimensions moyennes.

Il est un troisième aspect que présente, exceptionnellement d'ailleurs, la moelle de l'anémie pernicieuse protopathique. Tantôt les éléments ne sont pas plus nombreux qu'à l'état normal, et c'est au niveau du sternum et des côtes qu'il faut les étudier, tantôt la moelle diaphysaire est envahie. Mais le fait caractéristique dans les deux cas est la rareté des cellules myéloïdes, c'est-à-dire des hématies et des mononucléaires granuleux. On ne trouve guère que des lymphocytes des mononucléaires granuleux, avec cependant quelques myélocytes à protoplasma basophile de Dominici. L'observation publiée par MM. Lesné, Clerc et Lœderich ([159]) en est un exemple soigneusement étudié.

LA RATE

La structure assez complexe de la rate, la multiplicité de ses territoires et le grand nombre d'éléments différents qu'on rencontre dans chacun d'eux rendent assez difficile à suivre la description détaillée des lésions qu'elle peut présenter. Aussi croyons-nous qu'il est utile de montrer parallèlement, en schématisant un peu, la structure normale de chacun de ses territoires et les modifications pathologiques qu'on a rencontrées dans l'anémie pernicieuse protopathique.

La rate est, d'ordinaire, peu modifiée dans son volume et son poids; elle pèse 200 grammes et mesure environ 12 centimètres sur 8. Cependant, à cause de la sclérose plus ou moins intense que l'on constate souvent, il arrive que son poids reste normal, son volume étant par contre diminué. D'ailleurs elle peut être petite. Elle ne pesait que 140 grammes dans le cas de MM. Lesné, Clerc et Lœderich ([150]), 110 dans le nôtre, 72 chez un malade de M. Vaquez ([240]). Elle peut, par contre, être légèrement hypertrophiée : dans un cas de M. Hayem ([109]) on l'a trouvé de 280 grammes ; exceptionnellement au-dessus.

Elle peut être restée de couleur lie de vin, de consistance molle et pulpeuse; ou bien déjà l'aspect macroscopique, sa couleur plus pâle, sa consistance plus dure, sa résistance au couteau révèlent des altérations de sa structure, l'hyperplasie du tissu fibreux.

L'étude histologique doit porter successivement sur la charpente conjonctive, le système folliculaire, la pulpe.

Rate normale.	Rate d'anémie pernicieuse protopathique.

1° *Capsule périphérique et tractus fibreux.*

La charpente conjonctive de la rate normale, (capsule périphérique, gaines vasculaires, travées étendues dans tous les sens et limitant des cavités inégales) cette charpente est mince, légère, les plus volumineuses ayant à peine 2 mm., pour se réduire ensuite à 1/10 de mm. et même moins.

A partir de la conservation de l'état normal que l'on constate parfois, on peut trouver tous les degrés de sclérose, depuis l'épaississement léger de la capsule, jusqu'à l'apparition de travées volumineuses, rapprochées, l'envahissement de la pulpe par une sclérose très marquée.

2° *Système folliculaire* (Corpuscules de Malpighi et cordons folliculaires).

On voit dans le corpuscule de Malpighi une artériole, qui est : tantôt centrale dans les corpuscules formés de cellules uniformes ; tantôt périphérique, en dehors du centre germinatif, dans les corpuscules à centre clair.

La partie centrale du follicule, semblable au tissu ganglionnaire, est formée tantôt de cellules uniformes, lymphocytes à noyau fortement coloré ; tantôt, au con-

Le système folliculaire, dans cette forme d'anémie pernicieuse, diffère essentiellement de ce qu'il est dans l'anémie expérimentale et dans l'anémie par hémorragies répétées. Au lieu de constater des signes de suractivité, multiplication des leucocytes, hypergénèse de mononucléaires à protoplasma basophile, apparition de mononucléaires neutrophiles et d'hématies nucléées, on trouve des cor-

traire, elle se subdivise en un centre germinatif, formé de mononucléaires à noyaux clairs, autour duquel se trouve une couronne de lymphocytes.

Autour, unissant le corpuscule à la pulpe, une nappe plus ou moins visible, où les cellules s'espacent davantage, les lymphocytes deviennent plus rares, les mononucléaires à protoplasma abondant prépondérants.

On n'y voit pas de polynucléaires.

puscules parfois normaux, le plus souvent atrophiés.

Ils sont envahis par le tissu de sclérose, de limites peu nettes, et renferment surtout des lymphocytes et des mononucléaires non granuleux. Dans notre cas, nous avons trouvé ces derniers prédominant, avec présence de quelques macrophages chargés de pigment.

3° *Pulpe proprement dite* (Logettes ou cordons intervasculaires de Billroth).

On y trouve des leucocytes mononucléaires, qui sont des lymphocytes, des leucocytes à noyau plus clair et des macrophages surtout désignés sous le nom de *cellules de la pulpe*. Les hématies sont moins nombreuses que les éléments précédents. Les polynucléaires y sont rares. Il y a enfin des fragments de globules blancs (basophiles) et de globules rouges (acidophiles) qui sont ou libres, ou rarement englobés dans les macrophages.

Comme les follicules, la pulpe présente un degré de sclérose variable, d'autant plus intense, semble-t-il, que l'affection a évolué d'une façon moins aiguë. Les éléments y sont moins nombreux quand la sclérose est plus marquée, et le nombre et l'activité des macrophages en sont alors diminués.

4° Sinus ou cavités vasculaires.

De forme arrondie ou allongée, tapissés de cellules endothéliales anastomosées, ils renferment des hématies et des leucocytes. Il y a environ 1 globule blanc pour 30 globules rouges. Ce sont surtout des lymphocytes et des mononucléaires non granuleux, quelques polynucléaires libres ou phagocytés, quelques macrophages enfin qui englobent des polynucléaires, du pigment ocre des hématies.

Quant à la question de savoir si l'on peut trouver dans la pulpe, cordons intervasculaires et sinus d'une rate normale, des globules nucléés et des myélocytes, elle est controversée. Ils y seraient donc, en tout cas, d'une extrême rareté.

Toujours par le même processus les cavités vasculaires emprisonnées dans le tissu de sclérose peuvent être comprimées, réduites, et disparaître même presque complètement.

On trouve dans leur lumière les éléments des sinus normaux. Mais, en outre, étant donné qu'il y a dans le sang circulant des éléments anormaux, de la série myéloïde, myélocytes et globules nucléés, on retrouve ces éléments dans les cavités sinusiales; aussi n'est-ce-que par un examen attentif, sur des coupes et non sur des frottis, que l'on peut voir le siège exact de ces éléments, voir s'ils existent aussi dans les corpuscules et dans les cordons intervasculaires, et s'assurer ainsi qu'ils sont nés sur place, par régénérescence du tissu myéloïde de la rate, et n'ont pas été simplement apportés par les vaisseaux. Cette régénérescence d'ailleurs, n'a été, dans cette forme d'anémie pernicieuse, qu'exceptionnellement constatée.

En somme,on le voit, sclérose plus ou moins intense, diminution fréquente des éléments normaux, macrophagie plus ou moins marquée, surcharge ferrique enfin que l'on constate et par l'examen histologique et par l'examen chimique.

Ganglions lymphatiques.

Les altérations des ganglions lymphatiques sont de même ordre que celles que l'on peut trouver dans les corpuscule de la rate. Ils ne sont pas ou sont peu augmentés de volume. Tantôt on les trouve indemnes de sclérose, avec des macrophages chargés de pigments ; tantôt sclérosés, sans pigment. Il est exceptionnel d'y trouver des myélocytes et des globules nucléés.

Autres tissus se rapportant à la fonction hématopoiétique.

On peut en rapprocher les lésions de même nature que l'on a constatées parfois du côté de *l'amygdale*, du *thymus*, de *l'appareil lymphoïde intestinal.*

Dans *le foie* il est deux faits que nous devons signaler ici : présence presque toujours dans les cellules hépatiques et dans les vaisseaux de granulations de pigment ferrique et, d'autre part, nombreux macrophages dans les capillaires L'analyse chimique a confirmé le premier fait, permettant de trouver jusqu'à 0,6 0/0 de fer dans le tissu hépatique, dix fois la proportion normale.

ESSAIS DE SYSTÉMATISATION DES ALTÉRATIONS DU SANG ET DES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

Nous avons de parti pris énuméré, sans systématisation aucune, les lésions du sang et des organes hématopoiétiques constatées dans l'anémie pernicieuse protopathique, nous contentant de signaler leurs variations de fréquence et d'intensité. Il nous a paru préférable de procéder ainsi, plutôt que de partir d'une idée préconçue, et de risquer de déformer peut-être les faits pour les faire entrer dans le cadre préalablement choisi.

Mais nous devons maintenant montrer, d'une part, comment les lésions sanguines s'associent en un certain nombre de groupes naturels et logiques, d'autre part, les relations intimes que l'on trouve le plus souvent entre l'état du sang et de la moelle, de telle sorte que l'on peut d'ordinaire savoir, d'après la simple inspection du sang, l'intensité et la nature des lésions que l'on trouvera à l'autopsie.

Pour ce qui est du sang considéré en lui-même, nous constatons que les différents auteurs partant de telle ou telle idée sur l'origine des globules rouges ont groupé de différentes façons les lésions, donnant à quelques-unes d'entre elles une importance primordiale, laissant les autres au second plan.

Pour M. Hayem ([109],[113]), ce qu'il importe avant tout de connaître, c'est le nombre des hématoblastes, le volume des globules rouges, l'état du caillot. On sait que pour lui la réparation normale du sang se fait par les hématoblastes, qui deviennent des globules nains, puis des globules normaux, et que la diminution du nombre des hématoblastes entraîne, comme d'ailleurs certaines infections et intoxications profondes, l'irrétractilité du caillot. Ce qu'il importe donc de constater, comme manifestations principales de l'altération sanguine, c'est la présence et l'association de ces trois faits : diminution des hématoblastes, d'où irrétractilité du caillot, d'où rareté des globules nains, qui sont des globules jeunes, d'où enfin prédominance de globules géants, qui sont des globules vieux et prouvent que le sang ne se renouvelle pas.

Mais tandis que M. Hayem laisse au second plan la constatation des globules nucléés, des myélocytes, des poïkilocytes, pour d'autres auteurs c'est là le fait primordial.

Engel ([61], [62], [63]), Ehrlich ([57], [58]), Ewing estiment que la présence de globules nucléés normaux, de normocytes dans le sang a une importance capitale, car elle montre que la moelle est riche en ces éléments, et c'est par eux que se fait la réparation normale du sang. Les mégaloblastes, au contraire, ne forment que des hématies de type aberrant, des globules géants, dont la présence est du plus mauvais pronostic.

Mais on a systématisé plus encore : on a considéré que toutes les altérations sanguines que l'on constate dans un cas d'anémie pernicieuse dépendent d'une même cause, l'état de la moelle, et sont nécessairement associées ; or la moelle ne pouvant se présenter que sous trois états différents, il doit y avoir trois formules sanguines d'anémie pernicieuse, s'appliquant nécessairement à tous les cas. Ce sont les idées que M. Vaquez et Aubertin ([7], [210], [212]) ont émises et défendues, et

pour lesquelles MM. Chauffard et Lœderich [34, 35], Ménétrier [173], Launois et Weil [148] etc... ont publié des faits confirmatifs. En voici, d'après la thèse d'Aubertin, le résumé :

1° Sang montrant une réaction myéloïde normale : on y constate toujours des poïkilocytes, une valeur globulaire augmentée, des globules géants et nains, de la polychromatophilie, des hématies nucléées, normoblastes et mégaloblastes, des myélocytes, un nombre normal d'hématoblastes, un caillot rétractile.

2° Sang montrant une absence de réaction myéloïde : pas de poïkilocytose, pas de polychromatophilie, peu de globules géants et nains, pas de globules nucléés, diminution des globules blancs avec lymphocytose, peu d'hématoblastes, un caillot irrétractile.

3° Sang montrant une réaction myéloïde embryonnaire ou avortée. Il a tous les caractères de la forme précédente, avec présence de mononucléaires à protoplasma basophile ou cellules de Türck.

Les modifications sanguines du premier groupe seraient des signes de régénération sanguine ; celles du deuxième groupe montreraient une absence complète d'effort de l'organisme à lutter contre l'anémie ; la présence dans le troisième de cellules à protoplasma basophile, première ébauche des éléments granuleux, montrerait un effort insuffisant de réparation.

Cette théorie ingénieuse est en contradiction avec quelques faits, où l'on a trouvé, par exemple, des poïkilocytes mais pas de myélocytes, ni d'hématies nucléées. Peut-être, d'ailleurs, la recherche en a-t-elle été insuffisante. Il faut donc attendre que des observations plus nombreuses viennent la confirmer.

Il est enfin des auteurs, tels que Grawitz [93, 94, 95], qui

attachent à la constitution du sérum une grande importance, montrant qu'il n'est pas touché dans l'anémie protopathique et qu'il conserve la proportion normale de ses éléments, alors que dans les anémies secondaires on le trouve plus ou moins dilué.

L'importance et la précision des relations entre l'état du sang et des organes hématopoiétiques sont aussi diversement jugées.

On comprend que M. Hayem, n'accordant pas aux hématies nucléées le rôle que leur donne plusieurs hématologistes dans la réparation sanguine, ne prête pas par suite aux lésions de la moelle osseuse, à l'étude minutieuse de son degré d'activité, des variétés d'éléments qu'elle renferme, de la prédominance de telle ou telle forme cellulaire, l'importance que nous verrons d'autres auteurs leur donner. Il se contente de faire remarquer et la diversité d'aspect de la moelle osseuse dans des cas d'apparence clinique pourtant identique, et la possibilité d'apparition de la régénérescence myéloïde dans des affections qui ne touchent en rien aux anémies.

Engel, Ehrlich, au contraire, ont essayé de montrer les rapports les plus étroits entre la formule sanguine et la réaction de la moelle, voyant là toute la clef du pronostic. La présence exclusive de normocytes et de normoblastes dans le sang indiquerait une réaction normoblastique de la moelle, une réparation facile, un bon pronostic. Ne trouve-t-on dans le sang d'un malade très anémié que des normocytes sans normoblastes, c'est donc que la moelle est inactive, la réparation absente, le pronostic réservé. Voit-on enfin des mégalocytes avec ou sans mégaloblastes, la moelle donc a réagi, renferme des hématies nucléées géantes, mais cette réaction est un type aberrant, inefficace et le pronostic fatal. Cette théorie ne

peut être acceptée sans réserves. On a trouvé une réaction mégaloblastique dans des formes qui se sont améliorées,une réaction normoblastique dans des cas que l'on n'a pu guérir.

Dans la théorie que nous avons exposée plus haut, MM. Vaquez et Aubertin n'attachent pas la même importance aux variations de forme des hématies nucléées. Ce qu'il importe pour eux, c'est de savoir auquel de ces trois types la moelle appartient : moelle inactive et graisseuse ; moelle d'activité normale avec prolifération de myélocytes et d'hématies nucléées; moelle enfin d'activité restreinte, donnant des cellules qui s'arrêtent au premier stade de leur développement, leucocytes basophiles non granuleux. Les trois types de moelle osseuse répondant aux trois formules sanguines, on a donc trois formes d'anémie pernicieuse : *plastique*, *métaplastique*, *aplastique*.

Mais cette théorie séduisante ne peut s'appliquer à tous les cas : MM. Labbé et Lortat-Jacob ([143]) avaient constaté pendant la vie l'absence de myélocytes et la grande rareté d'hématies nucléées chez un malade dont l'anémie était extrême (418.500 G. R.); ils avaient cru à une anémie à forme aplastique : en réalité la moelle était riche en cellules, en myélocytes et normoblastes surtout. De même dans les deux observations de MM. Chauffard et Lœderich ([35]) on voit dans le sang tantôt un nombre considérable d'hématies nucléées sans myélocytes, tantôt des myélocytes sans hématies nucléées : voilà donc une dissociation d'éléments qui devraient se trouver associés.

En somme, on le voit, il n'est pas encore possible, ni de systématiser complètement les altérations sanguines de l'anémie pernicieuse protopathique, ni d'établir entre l'état du sang et des organes hématopoiétiques un parallélisme étroit

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES AUTRES ORGANES

En outre des modifications que nous avons trouvées au niveau des organes hématopoiétiques, on rencontre, dans les autopsies, des lésions, les unes constantes, les autres rares, d'interprétation parfois difficile, que l'on considère le plus souvent comme la conséquence, mais qui pourraient, d'après certains auteurs, être la cause de l'anémie.

Appareil digestif.

C'est du côté de l'appareil digestif qu'ont porté les recherches les plus minutieuses. Les lésions sont fréquentes, mais non constantes, variables d'ailleurs de nature et d'intensité.

Dans certains cas *l'estomac* est extrêmement atrophié ; il est aminci au point de présenter l'aspect d'une séreuse ; la muqueuse, qui n'a pas 1 millimètre d'épaisseur, est dépourvue de plis. Elle est formée par une trame de tissu conjonctif, plus ou moins riche en éléments infiltrés, avec quelques tubes glandulaires courts offrant le type pylorique ou muqueux. Elle est infiltrée souvent, dans sa partie superficielle surtout, de corps hyalins disséminés en grande abondance.

Mais souvent aussi les lésions sont banales, gastrite de moyenne intensité, prédominant tantôt sur les glandes, tan-

tôt sur le tissu conjonctif, tantôt d'une façon à peu près égale sur les deux.

Enfin, et nous verrons l'importance de ce fait quand nous discuterons la pathogénie de l'affection, l'estomac peut être trouvé sain. Osler, Nothnagel ont cité des cas dans lesquels l'examen histologique de la muqueuse n'a pas permis de découvrir la moindre lésion.

Du côté de *l'intestin*, si les lésions sont fréquentes dans le cas d'anémies symptomatiques, et peuvent expliquer parfois, comme dans les diarrhées chroniques et la diarrhée de Cochinchine en particulier, le développement de l'anémie pernicieuse, on ne trouve au contraire dans l'anémie pernicieuse protopathique que des lésions rares et peu marquées : on a signalé de la dégénérescence graisseuse des épithéliums, de l'atrophie glandulaire, de l'atrophie des plexus nerveux. Le plus souvent il est normal.

Le *foie* peut présenter, nous l'avons vu, des lésions en rapport avec la destruction sanguine, infiltration de pigment ferrique et macrophagie.

Il est, d'ordinaire, augmenté de volume. Cette *hyperhépatie* signalée par MM. Gilbert et Garnier ([85], [86], [87]) est modérée. Elle peut être rapportée à l'exagération de la fonction antitoxique de l'organe, au réveil de son rôle hématopoiétique à l'accumulation de débris d'hématies.

L'infiltration leucocytaire existe dans la majorité des cas : les leucocytes envahissent les espaces portes, les espaces intertrabéculaires; ils sont isolés le plus souvent, parfois, comme dans un cas de Barjon et Cade ([11]), réunis en amas.

On trouve généralement de la stase sanguine, avec ectasie des capillaires intralobulaires, prédominant au centre des lobules, comme dans le foie cardiaque. Dans notre cas cette stase était à peine marquée.

Quant aux cellules hépatiques, elles sont parfois légèrement stéatosées ; mais cette transformation graisseuse, que l'on avait considérée comme pouvant précéder l'anémie et contribuer à son développement, est loin d'être constante : elle manquait dans les cas de MM. Gilbert et Garnier ([83]) et dans le nôtre. Quant à la tuméfaction transparente des cellules, qui se montre dans les anémies post-hémorragiques expérimentales, les recherches anatomo-cliniques ne permettent pas de la retrouver.

Muscles lisses et muscles striés.

Comme l'ont fait remarquer MM. Ménétrier et Aubertin ([177]), Camus et Pagniez ([34]), l'inspection des muscles montre, dans les anémies graves et dans les cachexies, des différences intéressantes à noter.

Dans les anémies pernicieuses, en effet, aussi bien protopathiques que symptomatiques, et cette différence était très manifeste dans notre cas, on constate une pâleur très marquée des viscères et du myocarde, une vive rougeur des muscles striés. Il y a donc conservation ou augmentation de l'hémoglobine musculaire. Au contraire, dans la plupart des cachexies sans anémie intense, les muscles sont pâles et décolorés.

Appareil circulatoire.

Le cœur est généralement petit, parfois dilaté. Il présente une surcharge graisseuse assez marquée. Ses fibres musculaires sont partiellement dégénérées.

Ces lésions que l'on trouve dans les anémies expérimen-

tales, par intoxication chronique ou par hémorragies répétées, peuvent donc se rattacher à l'une de ces deux causes, altérations du sang ou irritation par une toxine inconnue cause première de l'anémie.

Les vaisseaux sont exsangues ; le tissu cellulaire œdématié, les parenchymes farcis de petites hémorragies.

Appareil respiratoire.

Les poumons sont indemnes.

Les plèvres, comme d'ailleurs les autres séreuses, péricarde, péritoine, renferment d'ordinaire un exsudat plus ou moins abondant.

Appareil urinaire.

Les reins sont pâles.

Ils peuvent présenter tous les degrés, depuis les lésions les plus banales, dégénérescence de l'épithélium des tubes contournés, atrophie légère des glomérules, sclérose diffuse. Parfois les lésions sont plus intenses, et nous avons vu qu'elles ont été dans certains cas considérées comme la cause indirecte de l'anémie.

Système nerveux.

Nous avons signalé les lésions des organes des sens, de la rétine en particulier, hémorragies, rétinite, œdème papillaire.

Les nerfs périphériques ne sont généralement pas touchés.

Et c'est par les lésions du système nerveux central que l'on peut expliquer les troubles moteurs et sensitifs que l'on a souvent constatés.

La fréquence des lésions médullaires dans l'anémie pernicieuse protopathique, signalée par Lichtheim ([162] et [163]) a fait l'objet de nombreux travaux. Ces lésions seraient constantes pour Moxter ([182]) ; Ewald ([67]) croit cette opinion erronée. Elles ne sont malheureusement pas recherchées dans tous les cas. Leur nature est nettement définie : les cellules ganglionnaires des cornes antérieures ne sont pas touchées, mais on trouve des foyers hémorragiques dans les substances grise et blanche, surtout dans les cordons postérieurs. Dans son Mémoire, M. Lenoble ([153]) a montré que ces lésions peuvent varier depuis l'hémorragie capillaire, jusqu'aux foyers de sclérose très étendus ; qu'elles peuvent rester latentes ou provoquer des troubles nerveux graves qui permettent d'en préciser la topographie ; quant à la cause, elle n'en est pas connue.

DIAGNOSTIC (1)

Puisqu'on ne connaît pas encore de signe pathognomonique de l'anémie pernicieuse protopathique, le diagnostic ne peut être qu'un diagnostic d'exclusion. Ou du moins devons-nous le faire en deux étapes : l'une rapide, où nous reconnaîtrons les caractères positifs de l'anémie pernicieuse ; l'autre, plus longue et plus pénible, dans laquelle nous rechercherons tous les signes des affections susceptibles de provoquer une anémie pernicieuse symptomatique. Et c'est parce que cette dernière enquête sera négative que nous pourrons dire que notre diagnostic d'anémie pernicieuse protopathique est justifié.

1° Affections simulant l'anémie pernicieuse.

Il existe, en effet, quelques affections qui ressemblent au premier abord à l'anémie pernicieuse, à la fois par l'aspect clinique du malade et par l'état de son sang.

Dans la *chlorose*, la décoloration de la peau et des mu-

1. Nous donnons plus loin, page 114, des examens de sang relevés dans les observations les plus typiques d'anémies symptomatiques. On verra que le sang peut présenter tous les caractères de l'anémie protopathique et que l'on ne peut pas y trouver, par conséquent, un moyen de diagnostic.

queuses, la bouffissure de la face, les troubles gastriques, l'affaiblissement général peuvent faire songer au début d'une anémie pernicieuse. Mais l'âge et le sexe, les antécédents suspects, la tare organique prédisposante, les troubles de la menstruation qui précèdent parfois, la teinte à la fois pâle et verdâtre, le sang dont la valeur globulaire est très diminuée le nombre des hématies souvent presque normal, au besoin l'efficacité rapide du traitement par le repos et le fer permettent aisément de faire le diagnostic. Mais il existe des formes anormales, *chlorose tardive* se montrant vers la trentième année, *chlorose de la ménopause*, *chlorose des jeunes garçons*, *chlorose à forme d'anémie pernicieuse*, dans laquelle la déglobulisation elle-même peut devenir excessive. Dans ces cas il faut un examen attentif, la connaissance précise de l'état antérieur, les examens répétés du sang qui permettent de constater des signes qui n'appartiennent pas d'ordinaire à l'anémie pernicieuse : les hématoblastes sont en grand nombre et souvent de dimensions excessives ; les globules nains dominent et le diamètre moyen est diminué ; le caillot se rétracte bien ; la valeur globulaire est très faible et, lorsque le sang se répare, le nombre des globules s'élève beaucoup plus rapidement que la quantité d'hémoglobine ne s'accroît.

Le *purpura hémorragique* peut présenter, avec l'anémie pernicieuse protopathique, de grandes analogies. La diminution du nombre des globules peut être extrême, et les éléments figurés pourront présenter les mêmes modifications de forme, de coloration. On peut constater la présence ou l'absence d'éléments anormaux. Les hématoblastes sont rares, le caillot ne se rétracte pas ou se rétracte mal. D'autre part, nous l'avons vu, les différentes hémorragies, les taches purpuriques, les hémorragies rétiniennes ne sont pas étrangères à l'histoire de l'anémie protopathique. Mais c'est l'évo-

lution de la maladie qui permet de les différencier. Dans le purpura, les hémorragies précèdent, et l'on voit peu à peu leur répétition, leur abondance, leurs localisations multiples provoquer et faire progresser l'anémie. Dans l'anémie protopathique, au contraire certaines, hémorragies sont exceptionnelles, telles les hémorragies gingivales, l'hématémèse, l'hématurie, et quand elles se montrent ce n'est qu'à une période tardive de la maladie.

L'anémie des nourrissons a été décrite par M. Hayem en 1889 (108). Elle a fait deux ans plus tard le sujet de la thèse de son interne, M. Luzet (167). Von Jaksch (125) a décrit la même affection sous le nom *d'anémie pseudo-leucémique infantile*, qu'on lui donne généralement aujourd'hui. Due le plus souvent à la syphilis héréditaire, aux troubles digestifs, à la diarrhée, elle est caractérisée cliniquement par une anémie intense, des hémorragies multiples, le volume et la dureté de la rate, l'hypertrophie du foie. Déjà son étiologie et ses symptômes permettent de la distinguer de l'anémie protopathique. Mais l'examen du sang montre en outre que la déglobulisation est généralement moins intense, que l'apparition des globules géants et des globules nucléés est plus précoce, que le nombre des leucocytes est augmenté.

Le diagnostic avec les formes habituelles de la *leucémie* ne se pose guère. Tout au plus, trompé par l'aspect du malade et son affaiblissement progressif, pourrait-on hésiter jusqu'au moment où l'examen du sang est pratiqué. Mais nous avons signalé les formes où les deux affections se succèdent. Il en est d'autres où les deux formules sanguines sont associées, où l'on trouve, suivant la remarque de MM. Chauffard et Lœderich (33) une maladie de tout le sang, dans laquelle, si le nombre des globules blancs impose le diagnos-

tie de leucémie, c'est à la diminution des hématies qu'est due surtout la gravité du pronostic.

Quant aux *infections aiguës*, elles ne donnent lieu d'ordinaire qu'à des anémies d'intensité moyenne. Et, si l'on a rapporté quelques cas exceptionnels où la fièvre typhoïde fut suivie du développement d'une anémie grave, les commémoratifs permettent de remonter facilement à la cause qui l'a produite.

2° Anémies pernicieuses symptomatiques.

Ces premières notions acquises, quand on a reconnu qu'il ne s'agit ni d'infection aiguë à forme anémiante, ni de leucémie, ni de pseudo-leucémie, ni de purpura, ni de chlorose, quand le diagnostic clinique et hématologique d'anémie pernicieuse est posé, il faut éliminer successivement toutes les causes d'anémies symptomatiques, et ce sont elles que nous allons maintenant passer en revue.

D'une façon schématique reconnaissant que les faits cliniques sont plus complexes, mais pour la facilité de la description, ces causes peuvent être ainsi groupées :

1° *Anémies par déperdition.* — Tantôt l'usure physiologique, normale, des globules est augmentée et devient excessive ; tantôt il s'agit d'hémorragies.

2° *Anémies par destruction.* — Cette destruction peut être due au défaut d'isotonie entre le sérum et les globules. Elle doit être le plus souvent rattachée à la présence de parasites, de microbes, de toxines, d'auto ou d'hétéro-intoxication.

3° *Anémies par insuffisance des éléments constitutifs des hématies.* — Tantôt l'alimentation dans son ensemble, tantôt tel ou tel aliment fait particulièrement défaut.

4° *Anémies par inutilisation des matériaux.* — L'organisme reçoit les éléments nécessaires, mais est incapable de les transformer en hématies.

Nous allons voir en étudiant rapidement les différentes formes d'anémies pernicieuses symptomatiques, comment elles se rattachent à l'une ou plusieurs de ces causes, les particularités qu'elles présentent, les moyens de diagnostic.

Anémie pernicieuse par hémorragies.

Une hémorragie très abondante mais unique, comme elle peut se produire par exemple chez un malade atteint d'ulcère de l'estomac, pourra faire descendre le nombre des hématies à quelques centaines de mille, provoquer le passage dans le sang de myélocytes et d'hématies nucléées, donner au malade les troubles fonctionnels et l'aspect d'un sujet atteint d'anémie pernicieuse. Mais là se borne l'analogie. Car, en dehors même des commémoratifs, l'afflux d'hématoblastes, la leucocytose, la polynucléose, la réparation rapide si le sujet résiste et si l'hémorragie ne se reproduit pas, montrent que ce n'est pas d'anémie pernicieuse qu'il s'agit.

Toutes différentes sont les manifestations des hémorragies répétées. Épistaxis de cause locale ou générale, ulcérations d'un cancer gastrique ou intestinal, hémorroïdes, fibrome de l'utérus avec abondantes métrorrhagies, hémophilie, en un mot toute hémorragie qui se répète ou qui dure, peut entraîner au complet la symptomatologie de l'anémie pernicieuse. Il n'y a pas, dans le sang, de caractère distinctif qui nous permette d'en établir la cause. C'est à déceler ces hémorragies, souvent latentes, qu'il faut s'attacher.

Anémie pernicieuse par parasites intestinaux.

L'anémie pernicieuse parasitaire est une des plus intéressantes à connaître. Longtemps ignorée, il semble qu'on peut lui rapporter un certain nombre des premières observations d'anémie dite essentielle que l'on a publiées. Runeberg ([221]) paraît être le premier, en 1886, à avoir signalé cette cause: il ne la fit pas accepter sans conteste. Parmi les parasites intestinaux, ce sont le botriocéphale et l'ankylostome qui produisent les anémies les plus graves, du type pernicieux. Le mécanisme en est discuté. Pour le botriocéphale, la fréquence dans certaines régions alors que les complications d'anémie grave se montrent rarement, et, d'autre part, la possibilité d'apparition des symptômes alors que le parasite est mort ou expulsé, ont fait supposer qu'il s'agit de destruction globulaire par résorption de toxines dûes à la putréfaction du parasite ou de quelques anneaux retenus dans l'intestin : cette explication, émise par M. Bard ([10]) est discutée et acceptée par MM. Courmont et André ([41]) en un article très documenté. Quant à l'ankylostome qui produit la *chlorose d'Égypte*, il joue, comme l'a démontré M. Blanchard ([20]), un rôle important dans l'anémie pernicieuse des mineurs. Il paraît avoir, Alessandrini ([1]) l'a récemment prouvé, un mode d'action double par les hémorragies qu'il provoque et les toxines qu'il produit. L'examen clinique ne montrera pas de signe pathognomonique; les tableaux que nous donnons plus loin montrent que les altérations du sang ne diffèrent guère de celles de l'anémie protopathique : la recherche facile des œufs de ces parasites dans les selles permet d'en faire immédiatement le diagnostic.

Anémie pernicieuse des mineurs.

L'anémie pernicieuse des mineurs est d'une pathogénie encore plus complexe et plus discutée. Un grand nombre de causes peuvent être associées chez eux. L'ankylostomiase est de beaucoup la plus fréquente. Mais il faut ajouter l'influence de l'alcoolisme, de la syphilis, de l'excès de travail, de la respiration dans un air confiné et vicié. Ces causes multiples ne permettent pas de donner une formule sanguine qui se rapporte à tous les cas, et pour le diagnostic on ne peut être guidé que par les recherches étiologiques.

Anémie pernicieuse de l'impaludisme.

L'hématozoaire de Laveran paraît provoquer l'anémie pernicieuse plus souvent qu'on ne l'avait cru jusqu'ici. Chaque accès produit une diminution des hématies : quand ils persistent, l'anémie va progressant. Elle peut devenir extrême au moment des accès pernicieux. On constate alors d'ordinaire une diminution parallèle du nombre des globules et de la quantité d'hémoglobine, de telle sorte que la valeur globulaire normale est conservée. Il y a de l'hypoleucocytose, les polynucléaires diminuent, les lymphocytes, augmentent, la moelle entre en activité, du pigment ferrique se dépose dans la rate et dans le foie.

On peut en rapprocher l'anémie corpusculaire que Lefas[152] a décrite et qui paraît due à des protozoaires, parasites endoglobulaires, qui ne sont pas encore classés.

Anémie permicieuse par infection chronique.

(Tuberculose. Syphilis).

De toutes les infections chroniques, la syphilis est celle qui peut provoquer le plus souvent l'anémie pernicieuse, bien que les cas typiques soient loin d'être nombreux. Nous ne parlons pas bien entendu ici de la syphilis héréditaire qui donne lieu à cette forme spéciale avec splénomégalie et hyperleucocytose que nous avons décrite sous le nom d'anémie des nourrissons. Mais la syphilis acquise peut, elle aussi, provoquer chez l'adulte la déglobulisation extrême, témoin ce cas rapporté par Klein [131] et dont nous donnons plus loin la formule sanguine ; poïkilocytose, valeur globulaire augmentée, hypoleucocytose avec mononucléose, présence de globules rouges nuclées. On le voit seule l'enquête étiologique permettait de faire le diagnostic.

Quant à la tuberculose, il est exceptionnel qu'elle provoque des anémies graves. Cependant il peut arriver, comme dans un cas de Pater et Rivet [194], que le syndrome de l'anémie pernicieuse soit au complet.

Anémie pernicieuse par intoxication chronique.

(Saturnisme. Oxyde de carbone).

Signalée et étudiée depuis longtemps par M. Malassez [169] l'anémie saturnine est, d'ordinaire, d'une intensité moyenne. Quand elle atteint le degré extrême de l'anémie pernicieuse le diagnostic peut en être difficile. On signale, comme moyen distinctif, la recherche des hématies à granulation ba-

sophiles : elles sont ici beaucoup plus fréquentes qu'à l'état normal et que dans les autres formes d'anémies.

L'intoxication chronique par l'oxyde de carbone peut produire une anémie grave et d'origine insoupçonnée. Cette cause, en effet, peut être difficile à déceler. C'est à lui que le gaz d'éclairage doit sa toxicité. Il paraît entrer pour une part dans l'étiologie complexe de l'anémie des mineurs.

Anémie pernicieuse par cancer de l'estomac.

Le cancer de l'estomac peut revêtir la forme de l'anémie pernicieuse. Nous en rapportons plus loin un exemple. On y verra que les causes en sont complexes, les symptômes assez particuliers, le diagnostic relativement aisé.

Il semble que dans cette affection, lorsque l'anémie pernicieuse se montre, elle doit être rattachée à l'association des différentes causes de la déglobulisation que nous avons analysées. Ce n'est pas assez, en effet, des hémorragies qu'il provoque, du suintement sanguin qui paraît continu, pour l'expliquer : il est des cas, en effet, où les grosses hémorragies sont rares et très espacés, où l'on voit cependant la réparation sanguine, toute différente de celle qui succède aux hématémèses de l'ulcère de l'estomac, se faire avec une grande difficulté. Mais il vient s'y ajouter deux causes adjuvantes : l'anorexie et la toxémie. M. Hayem ([113]) a beaucoup insisté sur l'importance de cette dernière; il fait remarquer qu'elle joue parfois le principal rôle ; il l'explique par l'ulcération rapide de la tumeur et par son siège particulier qui la met, en l'absence d'un suc gastrique doué de propriétés bactéricides, dans les conditions les plus favorables pour s'infecter.

Le diagnostic précoce présente ici une importance extrême.

L'anémie peut se montrer, en effet, au début, comme signe précurseur, alors que la tumeur petite, bien limitée, sans envahissement ganglionnaire à distance, peut être extirpée. Dans notre cas l'intervention n'a fait bénéficier le malade que de quelques mois de survie; opéré beaucoup plus tôt, dès le début, si un diagnostic ferme avait été possible, il aurait peut-être guéri.

Or, généralement ce diagnostic est aisé. Une sténose, même légère, sans symptômes cliniques appréciables, sans vomissements, sans clapotage, mais prouvée par les tubages répétés, le matin, à jeun, qui ramènent toujours quelques centimètres cubes de liquide coloré, avec *débris alimentaires*, teinté de sang; la présence constante du sang dans les selles, non pas ces grosses hémorragies avec mélœna, mais des traces de sang que seule la recherche chimique peut déceler; l'examen du suc gastrique qui peut montrer, comme dans notre cas, une digestion indéfiniment prolongée, et l'élévation considérable du coefficient α : sont des signes qui permettent d'affirmer le diagnostic, et si l'affection paraît être au début d'imposer l'intervention.

Le sang présente aussi quelques caractères particuliers : l'hyperleucocytose, qui monte aisément à 20.000 et 30.000, la polynucléose, l'abondance des hématoblastes, la rétractilité du caillot, la diminution de la valeur globulaire, le grand nombre de globules nains, contractiles et mobiles, sont autant de signes qui, bien qu'inconstants et n'ayant d'ailleurs rien de pathognomonique, doivent cependant orienter le diagnostic. Mais c'est à l'exploration attentive du tube digestif qu'il faut s'adresser pour le confirmer.

Anémie pernicieuse et néphrite chronique.

Récemment, MM. Marcel Labbé et Lortat-Jacob (143) ont attiré l'attention sur l'association possible de la néphrite et de l'anémie. Et l'on peut se demander s'il ne s'agit pas dans ces cas de relations de cause à effet : la néphrite entraînerait par les troubles de la sécrétion urinaire, des altérations du plasma, présence de substances toxiques et augmentation de la quantité du sérum ; et l'anémie s'expliquerait par la destruction et la dilution des hématies. L'examen des fonctions rénales permet le diagnostic.

Anémie pernicieuse par lésions étendues de la moelle des os.

Chez quelques malades morts d'anémie pernicieuse, l'autopsie fit découvrir des lésions de la moelle osseuse, tumeurs ou larges foyers de suppuration. L'inactivité de la moelle osseuse de l'adulte ne permet guère de rattacher à la localisation même des lésions la cause de l'anémie. Elle était due, sans doute, comme dans les cas de néoplasme et d'infection chronique, à la résorption des toxines élaborées.

Anémie pernicieuse gravidique.

De toutes les formes cliniques d'anémie pernicieuse symptomatique, l'anémie pernicieuse des femmes enceintes est celle dont l'étiologie présente la plus grande complexité. Trop de causes se trouvent réunies ici pour en expliquer le mécanisme. Chacune d'elle, prise isolément, serait incapable de produire

une anémie extrême ; c'est à leur association qu'est due son intensité. La fatigue de grossesses successives et rapprochées, les soucis et la misère qu'une nouvelle grossesse peut entraîner, les troubles dyspeptiques et les vomissements du début, l'association parfois de néphrite et la rétention des toxines, les hémorragies de la délivrance, l'infection puerpérale, l'allaitement épuisant sont autant de causes qui se succèdent ou s'associent.

L'affection peut revêtir la même forme que l'anémie pernicieuse protopathique la plus grave ; les caractères du sang peuvent être les mêmes, mais les causes en sont trop manifestes pour que le diagnostic puisse offrir quelque difficulté.

PATHOGÉNIE

En présence de ces malades, adultes le plus souvent, auparavant de santé robuste, sans tare pathologique acquise ou transmise par l'hérédité, chez qui on voit survenir insidieusement, sans cause appréciable, une déglobulisation progressive qui les amène jusqu'à la mort, à l'autopsie desquels on ne trouve aucune lésion cachée qui les aurait minés peu à peu, mais, et contre toute atteinte, une reviviscence très marquée de la moelle osseuse, une surcharge excessive de la rate, de la moelle et du foie en ces composés ferriques dont l'organisme paraît s'emparer avidement dans les autres anémies pour remplacer les globules disparus ; au premier abord le champ des hypothèses paraît restreint.

Cependant, quand on recherche les différentes théories émises sur la pathogénie de l'anémie pernicieuse protopathique, on voit qu'il n'y pas une seule des nombreuses causes d'anémie symptomatique que l'on n'ait invoquée pour l'expliquer.

L'association fréquente, et naturelle d'ailleurs, des hémorragies répétées et de l'anémie pernicieuse, a fait émettre cette hypothèse que l'anémie pernicieuse protopathique est due à des pertes sanguines trop abondantes ou trop nom-

breuses pour que l'organisme puisse les réparer. Une distinction s'impose ici. Il y a d'une part les faits dans lesquels on nous dit qu'un malade est mort d'anémie pernicieuse essentielle, après avoir présenté, pendant plusieurs semaines, plusieurs mois ou même quelques années, des hémorragies multiples, plus ou moins abondantes et de sièges différents. Nous avons eu déjà plusieurs fois l'occasion de nous expliquer là-dessus. Dans ce cas le problème est tout autre : il faut savoir d'où viennent ces hémorragies. Et, ranger ces cas à côté de ceux, comme le nôtre, où le malade minutieusement interrogé n'a pas pu se rappeler avoir eu la moindre perte sanguine, étroitement surveillé pendant deux mois n'a pas présenté une seule fois la plus petite hémorragie, c'est rendre la solution impossible en cherchant une même cause à des faits trop différents.

Il est une théorie plus subtile, que Stockmann a soutenue, et d'après laquelle il s'agirait, non pas de ces hémorragies évidentes et dont le diagnostic s'impose, mais d'hémorragies minimes qui peuvent passer inaperçues, et même ne sont pas appréciables cliniquement. Il se passerait ici ce qui se passe par exemple dans le cas d'anémie par ankylostome, où l'on conçoit fort bien que la répétition incessante, pendant des mois, de petites pertes sanguines, finisse par épuiser totalement un organisme et le conduise au degré le plus extrême de l'anémie. Quoique plus plausible, cette théorie ne peut pas plus que la précédente être soutenue. Le procédé de Boas, en effet, par la teinture de gaïac et l'essence de térébenthine ozonisée, nous permet de déceler les plus petites traces d'hémoglobine ; il montre la constance du suintement sanguin dans le cancer de l'estomac ; au contraire, dans plusieurs cas d'anémie pernicieuse protopathique, dans le nôtre en particulier, il a montré que les matières fécales ne

renferment pas d'hémoglobine, que donc des hémorragies du tube digestif, les seules qui pourraient rester latentes, en réalité n'existent pas.

Mais il est bien d'autres causes pour lesquelles le tube digestif pourrait être et a été souvent incriminé.

Frappé de la fréquence et de la gravité parfois des lésions de l'estomac, on s'est demandé s'il ne faudrait pas voir dans l'anémie protopathique une conséquence de l'atrophie de la muqueuse gastrique et de l'inanition qu'elle entraîne. Il paraît logique, au premier abord, de penser que l'atrophie progressive des glandes de l'estomac et l'altération de leurs cellules, que la diminution du pouvoir peptique du suc gastrique et la dénutrition qui en résulte doivent avoir pour conséquence une élaboration insuffisante des éléments ingérés, et que la déglobulisation peut être due au manque d'éléments nécessaires à la formation des hématies. Mais il suffit, pour régler cette théorie, de rappeler ce que nous avons dit sur l'état anatomique de l'estomac dans l'anémie protopathique. Si, dans beaucoup de cas, sa muqueuse est profondément altérée, il en est d'autres où les lésions sont banales, où ces lésions n'existent pas. D'autre part, et M. Hayem a particulièrement et à plusieurs reprises insisté sur ce point, on peut trouver un sang normal chez les dyspeptiques, aussi bien chez les hyperpeptiques que chez les hypopeptiques et même chez les apeptiques : « Dans les cas d'apepsie absolue, simple, non compliquée d'une autre maladie, il n'y a pas d'altérations du sang. » D'ailleurs, même sans qu'il soit nécessaire de faire l'examen du suc gastrique et de constater histologiquement la nature exacte de la lésion stomacale, il suffit de se rappeler comment meurent les malades atteints de rétrécissement de l'œsophage ou de cancer de l'estomac : lentement et progressivement, parfois pendant de

longs mois, l'alimentation devient de plus en plus difficile, manifestement insuffisante, les tissus fondent, les matériaux de réserve disparaissent, la cachexie devient extrême, et cependant le sang résiste et reste à peu près ce qu'il est à l'état normal. Sans doute il y a bien d'ordinaire un léger degré d'anémie, le nombre des globules peut être aisément diminué de moitié ; mais, bien que la dénutrition soit ici poussée à l'extrême, ces lésions du sang sont insignifiantes à côté de celles de l'anémie pernicieuse. Enfin, et comme dernier argument s'il était nécessaire, on peut faire remarquer que la conservation relative de l'embonpoint, du tissu graisseux, la présence en abondance d'hémoglobine ou de ses éléments formateurs dans la moelle osseuse, les muscles, la rate, le foie, montrent bien que la dénutrition par apepsie n'est pas la cause de l'anémie pernicieuse protopathique.

Les mêmes arguments permettent de rejeter la théorie dans laquelle, portant à la fois sur l'estomac et sur l'intestin les recherches, on parle d'atrophie généralisée à la muqueuse de tout le tube digestif. Qu'on considère cette atrophie intestinale comme primitive ou comme secondaire à des lésions du système nerveux, il est certain que, d'une part, elle n'est pas constante, et qu'elle est d'ailleurs incapable, à elle seule, d'être l'unique cause de cette forme d'anémie.

Donc, le tube digestif n'intervient ni par des hémorragies latentes, ni par l'atrophie de ses glandes et l'arrêt de leur sécrétion. Il pourrait agir par les microbes qu'il renferme et les toxines élaborées. Rapprochant, en effet, l'anémie pernicieuse protopathique, de certaines anémies symptomatiques, comme l'anémie cancéreuse, l'anémie saturnine et des anémies expérimentales, provoquées par l'ingestion de substantances toxiques, on a pensé que la muqueuse intestinale pouvait résorber et jeter dans la circulation, des poisons capables

de s'attaquer aux éléments du sang, de les détruire ou d'en empêcher la rénovation. Et si ces poisons sont d'origine microbienne, l'atrophie glandulaire joue un rôle adjuvant : elle empêche en effet, l'antisepsie physiologique des voies digestives, en diminuant à la fois, la quantité et le pouvoir antiseptique des différentes sécrétions. Cette théorie a trouvé dans Hunter ([121],[122]) son plus chaud partisan : pour lui, il s'agit d'infection de la muqueuse digestive, de résorption de ptomaïnes, et de destruction par elles des hématies. C'est dans l'état du tube digestif et du foie, dans le subictère fréquent, dans la coloration foncée des urines chargées de pigments, dans l'abondante indicanurie, qu'il trouve des arguments. Il s'appuie aussi sur les bons effets de l'antisepsie du tube digestif, par les lavages de l'estomac, l'emploi du naphtol β, le régime approprié. Mais l'objection que nous faisions à la théorie de l'atrophie de la muqueuse digestive, garde ici toute sa valeur. Si l'on suppose qu'il s'agit d'une infection banale, on n'explique pas pourquoi cette infection peut prendre une intensité si grande avec des lésions peu marquées ; pourquoi, d'autre part, on ne voit pas plus souvent les lésions de l'estomac, du foie, de l'intestin, provoquer l'anémie pernicieuse, bien qu'elles atteignent un extrême degré. D'autre part, s'il s'agissait du passage continu et de l'accumulation dans le sang de produits capables d'altérer et de détruire les hématies, le sérum du malade devrait présenter des propriétés hémolytiques à quelque degré. Or, de tous les sérums dont Pagniez ([103]) a fait l'essai, c'est le sérum d'un malade atteint d'anémie pernicieuse, qui a été le moins actif. Le sérum de notre malade aussi, essayé suivant la même technique, n'a pas produit la moindre altération sur des globules normaux.

Puisque, en somme, dans l'anémie protopathique, le tube

digestif ne paraît pas devoir être incriminé, ne faut-il pas chercher du côté du sang même, avec l'espoir de trouver dans l'état du sérum ou dans la présence de parasites ou de microbes la cause de l'anémie?

On s'est demandé, c'est la théorie que M. Marcel Labbé ([143], [144]) croit applicable à quelques cas, si des lésions de néphrite ne pouvaient pas conduire à l'anémie pernicieuse, en altérant à la fois le sérum et les globules. Il y aurait déperdition d'albumine par les urines, dissolution des globules par un plasma trop peu concentré, et dilution des globules restant dans une masse sanguine augmentée. Mais cette théorie n'est donnée que pour expliquer l'état de quelques malades qui présentent des lésions rénales manifestes. Or, le plus souvent, le rein paraît n'être que peu et secondairement touché et le sérum reste normal.

Si les essais de culture du sang ont été généralement négatifs, si les parasites que l'on avait cru voir se déplacer dans les préparations de sang frais ne sont que des pseudo-parasites, des globules rouges doués de mobilité, on peut cependant se demander s'il ne s'agit pas d'une destruction globulaire analogue à celle que produit l'hématozoaire de Laveran dans l'anémie pernicieuse des paludéens. On a rapproché aussi l'affection qui nous occupe de la destruction globulaire intense que produit le piroplasma bigéminum, agent, chez les bovidés, de la fièvre du Texas. Théorie plausible, mais pour laquelle il faudrait attendre que des recherches positives l'aient confirmé.

Aussi pensons-nous qu'en présence de ces hypothèses, les unes manifestement inexactes ou insuffisantes, les autres qui ne s'appuient sur aucun fait, il est plus logique de chercher

dans un trouble de la fonction hématopoiétique la cause de l'anémie pernicieuse protopathique. A l'état normal, les globules, qui s'usent continuellement, sont continuellement remplacés. Il existe donc un équilibre physiologique entre la disparition et la production des hématies.

Le mécanisme de cette production même est discuté. D'un côté M. Hayem soutient la théorie hématoblastique, s'appuyant particulièrement sur l'anatomie comparée et la présence chez les ovipares d'hématoblastes nucléés : la réparation normale du sang se fait par les hématoblastes ; l'apparition de globules rouges nucléés dans le sang et leur multiplication dans la moelle est un phénomène accessoire et qui ne prend à la régénération du sang qu'une part très limitée. Comme il l'a fait remarquer lui-même, cette théorie n'a rencontré que peu d'adhérents, peut-être à cause de la difficulté d'étude des hématoblastes, et parce qu'on n'a pas assez tenu compte des faits d'anatomie comparée. Un grand nombre d'auteurs font dériver les hématies des globules rouges nucléés : les uns par bourgeonnement, les autres par expulsion du noyau, les autres par caryolyse, et dans ce dernier cas, le noyau transformé et expulsé formerait une masse se colorant mal, et qui serait précisément l'hématoblaste ou la plaquette sanguine de Bizzozero.

Quelle que soit la théorie qu'on adopte et l'origine qu'on donne aux hématies, on peut concevoir que l'hématopoièse physiologique soit arrêtée, ralentie ou troublée. Si l'on considère, avec M. Hayem, les hématoblastss comme les éléments formateurs des hématies, on pourra trouver dans l'anémie pernicieuse tantôt une diminution considérable du nombre des hématoblastes par inertie de l'hématopoièse, tantôt un nombre normal d'hématoblastes mais un petit nombre de globules nains, montrant que l'hématopoièse est viciée, que

l'évolution s'arrête au premier stade, que les hématoblastes ne se transforment plus en hématies.

Dans le premier cas, l'inertie de l'hématopoièse marchera d'ordinaire de pair avec l'inertie de la moelle osseuse : il n'y aura pas de globules nucléés dans le sang et l'on trouvera une moelle jaune à l'autopsie ; dans le second, la viciation de l'hématopoièse s'accompagnera, le plus souvent, de reviviscence de la moelle qui sera rouge et lancera dans la circulation des hématies nucléées. Mais ce parallélisme n'est pas fatal, et c'est ce qui explique que l'on puisse trouver peu d'hématoblastes et des globules nucléés, ou un nombre normal d'hématoblastes sans hématies nucléées. Quoi qu'il en soit, on comprend sans peine alors que l'absence d'hématoblastes doive indiquer des lésions plus profondes qu'un arrêt dans leur évolution, et c'est ce qui est prouvé par les faits.

D'autre part, si l'on considère les globules rouges nucléés comme les éléments formateurs des hématies, l'hématopoièse peut être encore ici troublée de deux façons : ou bien insuffisance de production ou défaut de transformation. Dans le premier cas la moelle sera jaune et le sang ne renfermera pas d'éléments anormaux. Dans le second la moelle deviendra rouge par accumulation des éléments non transformés et quelques hématies nucléées passeront dans le sang : le pronostic sera moins grave : on pourra espérer le retour à l'état normal.

Nous pensons, en résumé, que l'hématopoièse, comme toute fonction de l'organisme, est susceptible de présenter à quelque moment un trouble, un ralentissement, un arrêt. Il n'est pas un être vivant chez lequel toutes les fonctions soient en harmonie parfaite, d'une activité égale, d'une égale résistance à la vieillesse et à la maladie. S'étonne-t-on de voir

chez un vieillard la cellule nerveuse, le myocarde ou l'estomac se fatiguer plus vite et présenter les troubles prédominants? Et plutôt que d'attribuer ce fait à quelque cause immédiate et brutale, ne pense-t-on pas de préférence qu'il faut y voir la conséquence de tout le passé du malade et de toute son hérédité? Il serait étrange que pour la seule fonction hématopoiétique il n'en soit pas ainsi. Pourquoi serait-elle douée d'une immunité spéciale qui lui permettrait de n'être jamais la première touchée? Mettons cette fonction sur le même rang que les autres, et nous comprendrons fort bien qu'un individu puisse insidieusement, sans cause immédiate, être atteint d'anémie pernicieuse protopathique, par anhématopoièse, comme un autre deviendra emphysémateux, gastropathe ou rhumatisant.

TRAITEMENT

Les cas en apparence désespérés, par une thérapeutique active peuvent s'améliorer, peut-être même guérir.

C'est là un point sur lequel on n'insiste pas assez. Et trop d'observations (nous ne disons pas toutes) laissent deviner le scepticisme de l'observateur. Le plus souvent, en effet, en présence d'un malade atteint d'anémie grave, on se demande s'il s'agit d'hémorragies que l'on pourrait arrêter, d'un cancer de l'estomac au début et peut-être opérable, de botriocéphales ou d'ankylostomes que l'on pourrait expulser, d'infection syphilitique ou paludéenne dont triompherait le mercure ou la quinine, en un mot de l'une des causes d'anémie pernicieuse signalées jusqu'ici ; et si la réponse est négative, si l'affection ne peut être atteinte dans sa cause même, la médication est timide, incertaine, retardée, et, par suite, inefficace.

Il y a mieux à faire. En voici la preuve :

La femme de l'observation II de MM. Chauffard et Lœderich ([36]) était malade depuis six mois, alitée depuis trois mois, pâlissant et s'affaiblissant de jour en jour et sans cause appréciable. Elle présentait à son entrée à l'hôpital, le 23 février 1905, une pâleur extraordinaire, une faiblesse extrême, de

l'aménorrhée, de l'œdème des membres inférieurs ; son sang renfermait 580.000 G. R., 18 0/0 d'hémoglobine, à peine le dixième du nombre normal de globules rouges, pas même le cinquième de la quantité normale d'hémoglobine. Or l'arsenic et l'opothérapie médullaire combinés l'amélioraient en quelques semaines ; elle avait, le 15 avril, 72 0/0 d'hémoglobine, 3.264.000 G. R., les muqueuses s'étaient recolorées, l'appétit était devenu excellent, les règles avaient reparu ; elle quittait l'hôpital le 2 mai, cliniquement guérie. A dire vrai, simple rémission et non pas guérison définitive, car cette femme est morte récemment (avril 1906) dans le service qui l'avait accueillie la première fois. Mais est-il vraisemblable de dire que sans cette active intervention thérapeutique elle aurait pu avoir une survie de plus d'une année ?

La malade de MM. Rénon et Tixier ([208]) atteinte d'anémie extrême, à marche insidieuse, chronique et progressive, avec œdèmes, diarrhée, affaiblissement de l'état général, vit son état s'aggraver encore, malgré le repos et l'arsenic, pendant la première partie de son séjour à l'hôpital : elle avait 1.090.000 G. R. le 1er octobre 1905, et seulement 715.000 le 5 novembre. Mais à partir du 9 novembre, en même temps qu'on la soumettait au traitement par les rayons Rœntgen et le sérum antidiphtérique, on voyait augmenter de jour en jour la quantité d'hémoglobine et le nombre de ses globules rouges ; et le 2 février 1906 elle avait 2.495.000 G. R., 90 0/0 d'hémoglobine, l'état général était devenu excellent, les fonctions gastro-intestinales régulières, la malade se considérait comme guérie. Guérison peut-être, mais il est encore trop tôt pour le dire : en tout cas amélioration inespérée, et sans aucun doute sous l'influence du traitement.

La malade de Caccini ([30]) présentait au complet le syndrome de l'anémie pernicieuse protopathique. Son père et son frère

venaient de mourir de la même affection. Elle était elle-même presque mourante, toute thérapeutique avait échoué, lorsqu'on s'avisa d'essayer le traitement par la moelle osseuse. Au bout de trois mois, les forces étaient revenues, le taux de l'hémoglobine presque normal, on pouvait la considérer comme guérie. Coïncidence peut-être, mais plutôt efficacité d'un traitement qui paraît donner souvent de remarquables résultats.

Le malade de Barrs (12) était un homme de 43 ans, atteint d'une anémie extrême, arrivé au dernier degré de l'épuisement, nullement amélioré par le repos et les premières médications employées, et que l'ingestion de moelle osseuse ramenait, au bout de cinq mois, à l'aspect d'un homme sain.

On peut objecter, il est vrai, que tous ces faits, pour si nombreux qu'ils soient, pour si convaincants qu'ils paraissent au premier abord, en réalité ne prouvent rien et que les cas qui guérissent sont, précisément, des cas d'anémie symptomatique, dont la cause ignorée disparaît d'elle-même ou sous l'influence de tel ou tel agent thérapeutique ; on peut dire et l'on a dit que l'anémie pernicieuse essentielle, protopathique, ne guérit pas. C'est là une hypothèse acceptable. Nous ne pouvons pas, en tout cas, en l'état actuel de nos connaissances, lui opposer un seul fait irréfutable, puisqu'aucun caractère pathognomonique ne nous permet d'affirmer que tel cas qui s'améliore et qui guérit est un cas certain d'anémie protopathique.

Objection toute théorique d'ailleurs et qui doit céder devant les faits. C'est, précisément, parce que rien ne nous permet de classer les cas d'anémie pernicieuse de cause inconnue, parce qu'aucun symptôme ne nous permet d'affirmer que dans tel cas la source même des globules rouges est directement atteinte et que dans tel autre elle n'est qu'indi-

rectement touchée, c'est pour ces raisons que nous ne devons pas désespérer *à priori* : tout malade atteint d'anémie pernicieuse est peut-être susceptible d'amélioration et doit être énergiquement traité.

Quand on recherche les moyens thérapeutiques essayés contre l'anémie pernicieuse protopathique, on est frappé et de leur nombre, et de leur diversité, et de ce fait que tous paraissent avoir quelque succès à leur actif. C'est, sans doute, là, d'ailleurs, l'origine du scepticisme dont nous parlons au début. Des améliorations obtenues par des moyens thérapeutiques si différents, n'est-il pas logique de les considérer comme toute spontanées et de ne voir là que de simples coïncidences? C'est vrai pour plusieurs cas sans doute. Mais il existe, en faveur de l'efficacité de quelques agents thérapeutiques, un tel faisceau de preuves, qu'il paraît difficile de la mettre en doute et que l'on aurait tort de ne vouloir pas les essayer.

D'ailleurs, si l'on s'étonne qu'une même affection puisse être améliorée par des agents de natures et d'actions toute différentes les unes des autres, nous rappellerons que les cas désignés sous le nom d'anémie pernicieuse protopathique se rattachent peut-être à plusieurs causes, et qu'il est possible que ce groupe soit en partie démembré. Sans doute, à chaque cause répond un agent thérapeutique différent. Peut-être un jour, tel médicament que nous employons actuellement d'une façon toute empirique sera reconnu, à l'exclusion de tout autre, comme le médicament spécifique de l'anémie pernicieuse protopathique; et, comme pour la syphilis, comme pour le rhumatisme, comme pour le paludisme, en présence d'un malade atteint d'anémie grave, pourra-t-on faire le diagnos-

tic certain d'anémie protopathique, par l'efficacité d'un traitement.

Traitement hygiénique.

Le repos absolu, le grand air, l'alimentation très surveillée constituent la première condition du traitement. On donne du lait, des œufs peu cuits, des viandes grillées ou de la viande crue pulpée, des légumes en purée, des fruits cuits. Et lorsque l'intolérance absolue de l'estomac met obstacle à l'alimentation, on doit recourir au képhir, qui donne parfois des résultats inespérés.

La diminution considérable de la quantité d'hémoglobine, avec ses conséquences, insuffisance des échanges respiratoires et dyspnée, indiquent les inhalations d'oxygène, courtes et répétées. Depuis longtemps, M. Hayem ([107]) a montré l'utilité de l'O dans la chlorose et les anémies, pour relever l'appétit et relever les forces, tout en reconnaissant, d'ailleurs, que son action n'est nullement curatrice, que son efficacité est toute momentanée. Et si de leurs recherches Kraus et Chvostek ([134] et [135]) concluent que dans l'anémie pernicieuse les échanges respiratoires sont presque identiques à ceux de l'homme sain, et que, par suite, les inhalations d'O sont inutiles, ces résultats sont en contradiction avec ceux de Cavallero et Riva-Rocci ([32]) et ne paraissent d'ailleurs pas répondre à la réalité de tous les faits.

Traitement par le régime et l'antisepsie gastro-intestinale.

Les nombreux partisans de l'origine gastro-intestinale de l'anémie pernicieuse devaient être naturellement amenés, par

leurs idées mêmes, à préconiser les moyens qui peuvent diminuer les fermentations ou débarrasser de ses microbes et de ses toxines le tube digestif.

Aussi voyons-nous Gibson, Hunter ([117], [118] et [121]) conseiller avec une alimentation essentiellement composée de graisses et de féculents, aliments qui réduiraient au minimum la désagrégation des globules rouges, les lavages d'estomac, et tenter en même temps l'antisepsie intestinale, en donnant 0 gr. 30 de naphtol B chaque jour. L'un des malades de Gibson passait, sous l'influence de ce traitement, de 800.000 à 2.320.000 G.R.. Bourget, de Lausanne ([25]) guidé par la même idée, prenait au hasard cent cas d'anémie, les traitait exclusivement par de grands lavages d'intestin et par le salol, et constatait l'augmentation progressive de l'hémoglobine, du nombre des globules et du poids. Von Jürgensen ([129]) dans un cas désespéré, après l'échec des autres moyens, a essayé de donner à son malade, qui n'avait pas d'helminthiase, 12 grammes d'extrait de fougère mâle : il a expulsé une quantité énorme de bactérium termo, et il a guéri.

Traitement par le fer.

Les effets remarquables du fer dans la chlorose et dans certaines anémies symptomatiques pouvaient faire espérer qu'il aurait aussi, dans l'anémie pernicieuse protopathique, quelque efficacité. En réalité il n'en est rien. Malgré quelques observations, comme celle de M. Tolot ([234]) qui plaident en sa faveur, les faits négatifs sont si nombreux, le danger en présence de ces anémies graves est si pressant, qu'il est inutile de perdre à l'essayer un temps précieux. Nous ne parlerons donc ni des différentes formules proposées, ni des essais

comme celui de Mennella ([179]) qui le donne associé à l'iode en injections hypodermiques. Et si l'on voulait l'essayer, le plus simple serait de le donner sous forme de protoxalate, par cette voie stomacale. Encore n'est-il logique de le faire que dans cette forme spéciale d'anémie pernicieuse où l'examen du sang fait prévoir que l'organisme est appauvri de ses réserves en hémoglobine. Mais, dans la forme la plus commune, la surcharge en fer de la moelle osseuse, de la rate et du foie montre bien que ce n'est pas l'apport de cet élément qui peut donner quelque chance de succès.

L'usage, de l'hémoglobine ne paraît pas avoir plus d'utilité.

Traitement par l'arsenic.

Jusqu'à ces dernières années, c'est à l'arsenic que l'on a donné la préférence dans le traitement des anémies pernicieuses aussi bien symptomatiques que protopathiques. Plusieurs statistiques ont établi sa supériorité sur les méthodes thérapeutiques alors employées.

Padley ([192]) sur 34 cas eut 18 succès par l'arsenic; et, d'autre part, sur 48 cas traités autrement, 42 décès.

Warfvinge ([215]) a amélioré ou guéri 14 malades sur 21 traités par la liqueur de Fowler.

On peut le donner sous des formes diverses : par voie stomacale ou rectale, la liqueur de Fowler; par voie sous-cutanée, la liqueur de Fowler modifiée en remplaçant l'alcoolat de mélisse par l'eau de laurier-cerise, ou encore le cacodylate de soude.

On peut, d'autre part, employer l'arsenic seul; ou bien lui associer d'autres moyens thérapeutiques : moelle osseuse, radiothérapie, sérothérapie.

On se méfiera de la possibilité d'une néphrite périphérique par une médication trop intense ou trop longtemps continuée.

Son efficacité n'est pas douteuse.

Son mode d'action est incertain et discuté.

Essais de traitement par la diurèse, la sudation, la saignée.

Quelque étrange que puisse paraître une thérapeutique, il est difficile de refuser *à priori*, au nom de la logique, d'examiner des faits que l'on nous dit avoir dûment constatés. D'ailleurs, ce qui paraissait anormal au premier abord, trouve souvent dans des découvertes ultérieures une explication logique. C'est le cas, semble-t-il, pour le traitement de l'anémie protopathique par la diurèse, la sudation, la saignée. Scholz, Wilhelmi, Dyes, Schubert, Laache ([41]) ont essayé de traiter quelques anémies graves par la sudation et la saignée: ils ont eu des améliorations inespérées. Debio ([42]), ayant amélioré des hydropisies par la sudation et la diurèse que produit le bain d'air chaud, a de la même façon traité, amélioré et peut-être guéri de grandes anémies.

Quel que soit le mode d'action, élimination de toxines, diminution de l'hydrémie, stimulation peut-être de l'hématopoïèse par la saignée, il y a là, dans l'emploi des diurétiques surtout, une médication adjuvante utile. Et nous voyons dans les deux cas de MM. Chauffard et Lœderich ([43]), l'administration de scille être suivie d'une rapide amélioration.

Traitements destinés à stimuler l'activité des organes hématopoïétiques.

Si la déglobulisation extrême de l'anémie pernicieuse est dûe à l'insuffisance d'activité des organes hématopoïétiques,

insuffisance que l'on peut, d'ailleurs, attribuer soit à des causes endogènes, soit à des causes exogènes et toxiques, n'est-il pas logique d'essayer, par une médication stimulante, de tirer de leur torpeur les organes endormis ? Ce n'est plus, dans ce cas, le problème pathogénique de l'anémie pernicieuse protopathique que l'on cherche à résoudre, ce n'est plus l'agent même des troubles morbides que l'on veut atteindre, on veut simplement le combattre dans ses effets. Peut-être détruit-il plus rapidement qu'ils ne le sont à l'état normal les globules ; on demandera alors à la médication stimulante de répondre, par une production plus rapide à une dépense exagérée. Peut-être affaiblit-il simplement l'activité normale des organes hématopoiétiques et les empêche-t-il de réparer l'usure physiologique des éléments sanguins : il s'agira alors de ramener à l'état physiologique une fonction momentanément amoindrie.

Quoi qu'il en soit, étant donné le but nouveau que nous poursuivons dans ce cas, il est aisé de prévoir que l'on peut l'atteindre par des moyens très divers. Et l'on n'aura pas à s'étonner de nous voir unir dans un même chapitre des méthodes thérapeutiques aussi différentes que la transfusion, la radiothérapie, la sérothérapie.

Il est une méthode de stimulation des organes hématopoiétiques, que l'on employait depuis fort longtemps, mais d'une façon toute empirique, sous forme de transfusion sanguine, et qui reparaît maintenant sous la forme de la sérothérapie antitoxique, avec une efficacité incontestable et scientifiquement établie. Lorsqu'on injectait dans les veines d'un malade quelques centaines de grammes de sang d'un homme sain, ce n'était évidemment pas la faible quantité d'hémoglobine introduite dans cet organisme très appauvri qui pouvait expliquer les résurrections véritables que l'on avait parfois la

surprise de constater. (1) Lorsque Ziemssen, dans les cas où la transfusion était impossible, conseillait les injections sous-cutanées de sang non défibriné, et remarquait avec surprise que l'amélioration était moins en rapport avec la quantité de sang injectée qu'avec la fréquence des injections, il s'étonnait d'un fait qui ne nous surprend plus aujourd'hui ; et sa méthode, qui, sans doute, rencontrait alors bien des incrédules, avait une valeur réelle que des recherches ultérieures devaient démontrer. Dans une série de travaux, MM. Roger et Josué ([212] et [213]) ont étudié l'action sur la moelle osseuse des injections sous-cutanées de sérum de lapin, de sérum de cheval, de sérum antitétanique et de sérum antidiphtérique. MM. Bezançon et Labbé, Simon, Metchnikoff et bien d'autres ont repris cette étude, étendu le champ des recherches, et l'on a même essayé, sans succès d'ailleurs, d'obtenir par inoculation aux animaux un sérum spécifique contre l'anémie pernicieuse protopathique. Il n'en reste pas moins que l'action des injections sous-cutanées des différents sérums sur l'hématopoièse est manifeste, et les conclusionse expérimentales de MM. Roger et Josué ([212] et [213]) qui donnaient la préférence au sérum antidiphtérique ont été récemment cliniquement démontrées. Dans le cas, en effet, que nous avons résumé au début de ce chapitre, MM. Rénon et Tixier ([208]), après avoir constaté l'inefficacité de l'arsenic, une amélioration légère par la radiothérapie, obtinrent par l'emploi du sérum andiphtérique (14 injections de 20 c. c. en deux mois et demi) l'ascension rapide du nombre des globules rouges avec grande amélioration de l'état général.

De la dernière méthode destinée à réveiller l'hématopoièse nous dirons peu de chose, bien qu'elle paraisse devoir être

1. Dominicis (53), Ewald (66 et 68), Ziemssen (247).

appelée à jouer un grand rôle dans la thérapeutique des anémies. Mais elle est encore à l'étude. C'est de la radiothérapie qu'il s'agit. M. Vaquez a signalé ses bons effets dans un cas d'anémie grave. MM. Rénon et Tixier ont montré qu'elle avait une action certaine sur la moelle osseuse dans un cas (207) qui, d'ailleurs s'est terminé par la mort. Dans un second, (208) celui que nous avons cité, elle a eu quelque efficacité.

Traitement par la moelle osseuse.

Si le problème des relations intimes entre l'état de la moelle osseuse et les anémies est loin d'être résolu, on était autorisé cependant, procédant d'une façon toute empirique ou guidé par des hypothèses plausibles, à essayer ce que pourrait donner l'opothérapie médullaire dans les formes légères, graves ou désespérées. Les premières tentatives remontent assez loin en arrière : mais les observations renferment trop de lacunes, pour que l'on puisse en tirer des déductions utiles, et ce n'est que dans le cours de ces dernières années que nous trouvons des cas suffisamment étudiés. Fraser (84) en 1894, relatait l'histoire d'un malade ramené en quelques semaines de 840.000 à 4.130.000 globules ; après lui Barrs, (12) Hamilton, (193) Caccini (30) et bien d'autres multipliaient leurs recherches ; tandis qu'en France, après une série d'essais décourageants, MM. Ménétrier Aubertin et Bloch (178) avaient enfin un succès inespéré dans un cas, dont ils ont publié l'étude approfondie. Les recherches de M. Vaquez (240, 241, 242) de MM. Chauffard et Lœderich (35), la thèse d'Aubertin (6) accumulaient les faits et les arguments en faveur de l'opothérapie médullaire, et précisaient son mode d'emploi.

D'après les indications spéciales que donnent l'état du malade, la gravité de son anémie, la tolérance de son estomac, sa répugnance plus ou moins marquée, la moelle osseuse peut être prescrite de différentes façons. Mais on doit se rappeler, dans tous les cas, que la moelle fraîche est plus active que les extraits alcooliques ou glycérinés ; que la moelle de veau est préférable à celle de bœuf ; enfin que l'on doit choisir une moelle rouge, en activité, avec contrôle microscopique au besoin. Tantôt la moelle osseuse sera donnée seule, tantôt on peut essayer simultanément une autre médication, le fer par exemple, ou l'arsenic. On essayera d'abord de donner, par la voie gastrique, à doses progressives, de 40 à 100 grammes de moelle osseuse rouge de veau, crue, coupée ou écrasée dans un peu de bouillon tiède. Si la répugnance du malade est trop grande, on pourra faire préparer une pâte, suivant la technique que donne M. Barrs (12) dans le cas suivi de guérison qu'il a publié en 1895 :

Dans un mortier préalablement passé à l'eau bouillante on mélange 20 grammes de gélatine, ramollie par l'addition d'une quantité suffisante d'eau, avec 30 grammes de glycérine ; dans un autre mortier, également chauffé, on triture 90 grammes de moelle osseuse de bœuf (que l'on a soin de choisir aussi rouge que possible) avec 30 grammes de vin de Porto ; puis on réunit les deux mélanges, et l'on obtient ainsi, après refroidissement, une pâte dont le goût n'est pas désagréable, et dont l'usage ne contrarie généralement pas l'appétit.

Si l'on ne peut se procurer de moelle fraîche, ou si le malade refuse de la prendre même sous cette forme déguisée, on peut s'adresser aux préparations que l'on trouve dans le commerce, d'un goût nullement désagréable et faciles à conserver. Et dans les cas plus rares où l'estomac est tellement

intolérant que la voie gastrique ne peut être employée ; on aura recours aux extraits injectables.

Les résultats, nous l'avons dit, ne sont pas toujours heureux. De nombreux malades, atteints d'anémie chronique grave, symptomatique ou protopathique, ont été ainsi traités sans succès. Et si l'on tient compte de ce fait, qu'en présence de toute médication nouvelle on a une tendance toute naturelle à publier les cas favorables, à laisser les autres dans l'oubli, on comprendra que nous n'essayerons ni de faire une statistique, ni de comparer ce mode de traitement à ceux qui étaient antérieurement préconisés. Tout ce que l'on peut dire c'est qu'il est des cas où la moelle osseuse est inefficace comme toute autre médication ; qu'il en est d'autre dans lesquels elle paraît agir moins bien que l'arsenic, le fer, la sérothérapie ou la radiothérapie, et Clivio [37], qui l'emploie dans l'anémie gravidique aiguë, lui préfère, dès que l'amélioration commence, les préparations arsenicales dont l'action serait plus efficace et plus durable ; mais on doit dire aussi que nous la voyons triompher d'anémies extrêmes, et réussir là où toute autre médication avait échoué : nous en avons relaté quelques cas typiques, ceux de Barrs [12] de Fraser [31], de Caccini [30].

Puisque l'efficacité de l'opothérapie médullaire, bien que probable, est inconstante, y a-t-il du moins quelque signe qui nous permette de prévoir les cas qui seront favorablement influencés? Il ne le semble pas. Et peut-il en être autrement, tant que ne sera pas tranché le problème pathogénique de l'anémie protopathique, et tant que l'on ne connaîtra pas le mécanisme intime du mode d'action des traitements qui paraissent l'améliorer? Dans leur communication à la Société

médicale, MM. Ménétrier, Aubertin et Bloch ([178]) estiment que l'opothérapie joue plutôt un rôle d'excitateur fonctionnel qu'un rôle de remplacement ; elle agirait en renforçant et régularisant l'effort de la moelle du malade ; elle serait d'autant plus efficace que la réaction myéloïde spontanée est elle-même plus marquée ; elle serait inefficace quand il y a absence complète de réaction myéloïde dans le sang ; et, c'est non seulement par l'augmentation du nombre des globules rouges, mais aussi par l'apparition ou l'augmentation du nombre de myélocytes et d'hématies nucléées que l'on pourrait juger de son efficacité.

Ces conclusions nous paraissent au moins prématurées. Si l'on admet que de la réaction myéloïde spontanée dépend directement le degré d'efficacité de l'opothérapie, pourquoi y a-t-il des cas à réaction myéloïde qui s'aggravent malgré le traitement, et d'autre à réaction faible qui sont très améliorés ? En second lieu, on n'a pas, il est vrai, d'exemple d'anémie pernicieuse à forme aplastique que l'opothérapie médullaire ait guérie. Mais il n'y a peut-être là qu'une coïncidence, car ces faits sont exceptionnels, et, par suite, le champ des recherches très restreint. N'est-il pas étrange enfin, si l'on admet cette théorie sans réserves, que des deux malades traités par MM. Chauffard et Lœderich ([35]), l'un n'ait jamais eu un seul myélocyte dans le sang, l'autre ait présenté à son entrée « un syndrome hématologique d'anémie aplastique à peu près pur » (*Revue de médecine*, 10 sept. 1905, p. 660) et que cependant ces deux malades aient guéri ?

Quant à son mode d'action, la même incertitude règne. Stimulation de l'hématopoièse? remplacement d'une fonction disparue ? rôle antitoxique peut-être ? On ne sait.

En résumé, en présence d'un malade atteint d'anémie pernicieuse protopathique, il faut mettre en œuvre, sans tarder, la thérapeutique suivante : une hygiène rigoureuse, le grand, air, les inhalations d'oxygène, l'alimentation substantielle ; l'antisepsie intestinale et les diurétiques, s'il y a lieu, et surtout l'essai, successif, si l'un d'eux ne réussit pas, ou simultané, si le temps presse, de l'arsenic, de la moelle osseuse du sérum antitoxique, de la radiothérapie.

CONCLUSIONS

On appelle *anémie pernicieuse* une affection essentiellement caractérisée par une déglobulisation extrême, à marche subaiguë ou chronique, et *généralement progressive*, qui se termine d'ordinaire par la mort.

Les cas d'anémie pernicieuse forment deux groupes très distincts. Les uns dans lesquels l'altération sanguine est suffisamment expliquée par une cause ou par une association de causes avérées; les autres, au contraire, que l'enquête étiologique et anatamo-pathologique la plus minutieuse ne permet de rattacher à aucune des causes d'anémie actuellement connues.

On désigne le premier groupe sous le nom d'*anémies pernicieuses symptomatiques :* elles sont dues à des pertes sanguines ou à des destructions globulaires excessives que l'organisme ne peut suffisamment réparer.

On désigne le deuxième groupe sour le nom d'*anémie pernicieuse protopathique, essentielle* ou *cryptogénétique*. Il est logique d'admettre qu'il ne s'agit pas ici de destruction exagérée, mais plutôt de production insuffisante, par ralentissement, arrêt ou viciation de la réparation physiologique du sang. C'est une anémie pernicieuse par *anhématopoièse*, maladie primitive du sang, pour laquelle donc le terme *d'anémie pernicieuse protopathique* doit être conservé.

La connaissance, imparfaite encore, de l'hématopoièse physiologique n'a pas permis de découvrir dans le sang ou dans les organes les caractères anatomiques particuliers qui doivent appartenir à l'anémie pernicieuse protopathique.

Son aspect clinique ressemble à celui de l'anémie pernicieuse symptomatique par ses manifestations dominantes qui sont dans les deux cas secondaires à l'anémie; mais il en diffère parce qu'il est dégagé de la complexité des signes que l'affection causale provoque dans l'anémie symptomatique.

En l'absence de caractère pathognomonique connu, le diagnostic de l'anémie pernicieuse protopathique est un diagnostic d'exclusion.

De tous les traitements préconisés, ce sont ceux à action stimulante qui donnent le plus de chance de guérison peut-être, en tout cas de rémission, l'arsenic, la moelle osseuse, la radiothérapie, la sérothérapie.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Anémie pernicieuse protopathique

Histoire clinique.

H... Auguste, âgé de 65 ans, tourneur en bois, entre à l'hôpital Saint-Antoine, le 9 octobre 1905, dans le service de M. le professeur Hayem, suppléé par M. Carnot. Il est couché au numéro 7 de la salle Béhier. Il est extrêmement anémié et faible, incapable de se tenir debout.

Il ne peut fournir, sur ses ascendants et ses collatéraux, que peu de renseignements. Son père, de bonne santé habituelle, est mort presque subitement à 65 ans. Sa mère est morte à 67 ans après une courte maladie. Sur neuf frères et sœurs, quatre sont morts en bas âge, trois autres vers l'âge de 8 ou 9 ans. Il ne lui reste qu'une sœur, qui est bien portante.

Ses antécédents personnels sont les suivants. Il ne se rappelle avoir eu aucune maladie dans son enfance. A 13 ans, il entre à l'école des mousses de Brest, et reste dans la marine jusqu'à l'âge de 18 ans. Il a voyagé pendant cette période, mais n'a jamais quitté les côtes de France. Il a eu une angine à 14 ans, une première blennhorrhagie à 18 ans, et plusieurs récidives dans la suite. Il n'a pas eu la syphilis. Il dit n'avoir jamais bu de vin ou d'alcool en excès.

Marié jeune, il ne se rappelle pas avoir fait de maladie sérieuse jusqu'au mois de novembre 1904, époque à laquelle a débuté l'affection qui l'amène à l'hôpital.

Au début, il a simplement constaté que ses forces diminuaient peu à peu. Il a dû cesser tout travail. Il ne pouvait marcher qu'en s'appuyant sur une canne, « comme ferait, dit-il, un vieillard ».

Dans cette première période l'appétit était totalement conservé : il n'avait pas d'amaigrissement, pas de douleurs, pas de vomissements.

Peu à peu, l'affaiblissement a progressé, l'amaigrissement a commencé, l'appétit est devenu moins bon.

Vers janvier 1905, trois mois après le début de sa maladie, il a commencé à ressentir du dégoût pour les aliments, pour la viande en particulier. Il devait s'alimenter en ne prenant qu'une petite quantité de nourriture à la fois. La constipation est devenue opiniâtre.

Ces symptômes ont duré jusqu'en mai, et se sont alors subitement aggravés. Le dégoût pour la viande est devenu très marqué : chaque fois qu'il essayait d'en prendre son ingestion était suivie de vomissements. Il s'est mis alors à manger uniquement des fruits, des légumes, du poisson qu'il prenait avec plaisir.

Son teint avait pâli peu à peu depuis le début de sa maladie. Mais c'est vers la fin de juin seulement qu'il a constaté qne ses téguments prenaient une teinte jaunâtre.

Il a été, s'affaiblissant ainsi et maigrissant de plus en plus, jusqu'à son entrée à l'hôpital. La teinte jaune s'est accentuée peu à peu. Il ne vomissait que lorsqu'il faisait un écart de régime. Il n'a jamais eu d'hématémèses. Il n'a jamais constaté de melœna.

Il ne se rappelle avoir eu aucune espèce d'hémorragies.

L'examen du malade nous montre un homme à la figure fatiguée, légèrement bouffie. Les téguments ont une teinte jaune paille, ils paraissent soulevés par l'œdème, bien qu'on n'observe nulle part le godet caractéristique.

L'exploration des différents viscères est à peu près négatif.

La langue est décolorée, la déglutition n'est pas douloureuse, l'estomac ne clapote pas, la palpation ne réveille aucune douleur. On ne sent ni tumeur, ni défense localisée des muscles de la paroi. La constipation est opiniâtre et ne cède qu'aux lavements. Le foie atteint le rebord des fausses côtes. La rate paraît normale. Le ventre est souple. On sent quelques petits ganglions au niveau du pli de l'aine, mais pas d'adénite susclaviculaire. Pas d'hémorroïdes.

Les poumons sont indemnes. Les sommets ont leur sonorité normale et respirent bien. On entend en arrière, au niveau de la base gauche, quelques râles fins de congestion.

Le cœur est légèrement hypertrophié ou dilaté. Il n'y a pas de souffle organique, ni de souffle extra-cardiaque. Le pouls est régulier, mais faible et légèrement accéléré, a quatre-vingt sept pulsations par minute. Bruit de diable au niveau des jugulaires.

Les urines sont limpides, de 1 litre en moyenne par jour. Elles ne renferment ni albumine, ni sucre.

Les deux testicules sont augmentés de volume. Mais ils ont leur élasticité normale; on ne sent en aucun point de masse indurée ; leur pression est un peu douloureuse ; et le malade nous dit qu'il se souvient très nettement avoir constaté cette tuméfaction depuis sa jeunesse.

La température rectale est légèrement abaissée : elle oscille entre 36°2 et 37°4.

Le système nerveux est indemne. Les réflexes rotuliens et pupillaires sont normaux. Il n'y a pas de céphalée, pas de douleurs, pas d'hypéresthésie, ni d'anesthésie.

L'examen du sang, dont nous donnons le détail plus loin (voir p 100), montre qu'il s'agit d'un cas d'anémie pernicieuse. L'examen clinique étant négatif, nous avons cherché s'il serait possible, par les procédés de laboratoire, de rattacher cette anémie à quelque cause connue.

Notre malade n'a pas de tare héréditaire. Il n'est, d'autre part, entaché ni de saturnisme, ni de paludisme, ni de syphilis.

La présence de troubles gastriques nous fait songer à la possibilité d'un néoplasme de l'estomac. Le malade est tubé à plusieurs reprises et le suc gastrique analysé par le procédé de MM. Hayem et Winter. Nous donnons le détail de cette analyse page 98. On constate l'absence d'HC libre, et la diminution de la valeur H + C : il y a donc là des signes d'hypopepsie intense. L'affaiblissement de la valeur $\frac{A - H}{C}$, c'est-à-dire α, montre une viciation du processus digestif, donc une gastrite atrophique dégénérative. S'il est possible que le suc gastrique appartienne à un cancer de l'estomac, il n'a pas les modifications caractéristiques qui permettraient de l'affirmer.

L'examen des selles nous permet d'éliminer ce diagnostic. Nous le pratiquons à plusieurs reprises, suivant la technique de Boas, par la teinture de Gaïac et l'eau oxygénée. Nous ne trouvons jamais la moindre trace de sang.

L'idée d'un cancer de l'estomac est écartée.

Le malade n'a pas eu d'helminthiase. Nous ne trouvons dans les matières ni parasites, ni débris de parasites, ni œufs.

Ces recherches demandent quelques jours pendant lesquels le malade est soumis, sans traitement, au régime que son estomac tolère. Il prend, en moyenne, par 24 heures : 1 litre de lait, ou 500 grammes de képhir n° 1 ; 1 litre de bouillon ; un peu de légumes et de pain, du potage, des confitures, des compotes, des œufs. Ce régime assez riche, peut être continué, sans dégoût et sans vomissements, presque jusqu'au dernier jour.

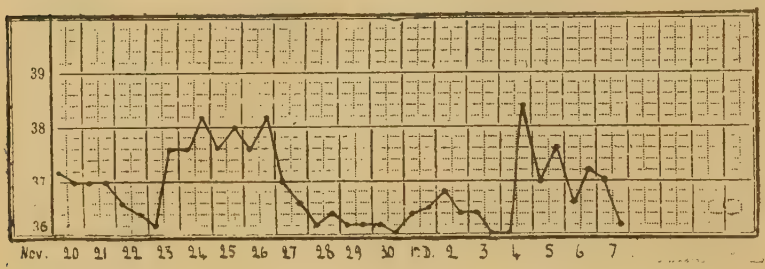
Fin octobre on essaye de traiter le malade par le protoxalate de fer d'abord, par le cacodylate de soude ensuite. Cette médication est sans effet.

L'affection suit en effet une marche lentement progressive. Dans les premiers temps le malade peut se lever pendant quelques minutes, puis il devient incapable de quitter le lit. Il reste plongé dans une torpeur dont on ne le tire qu'avec peine. Vers le 15 novembre, l'œdème se montre au niveau des malléoles, il envahit peu à peu les jambes, les cuisses la face, les membres supérieurs, le tronc. Et, sans symptômes nouveaux, sans dyspnée, sans souffrance, le malade meurt le 7 décembre 1905.

Température.

Dans la première partie de son séjour (du 9 octobre au 22 novembre) la température du malade s'est maintenue entre 36,4 et 37,4.

Dans le période terminale, il a eu quelques oscillations dont voici la courbe :



Examen du suc gastrique.

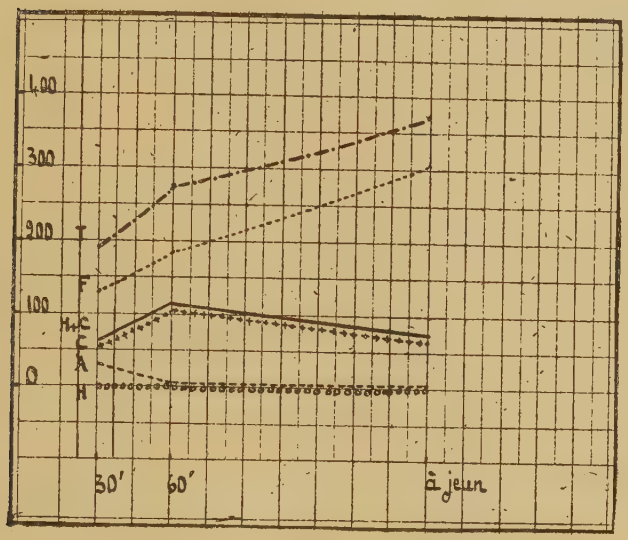
Le tubage à jeun pratiqué à plusieurs reprises, tantôt n'a pas ramené de liquide, tantôt a donné quelques centimètres cubes de liquide sans résidus alimentaires.

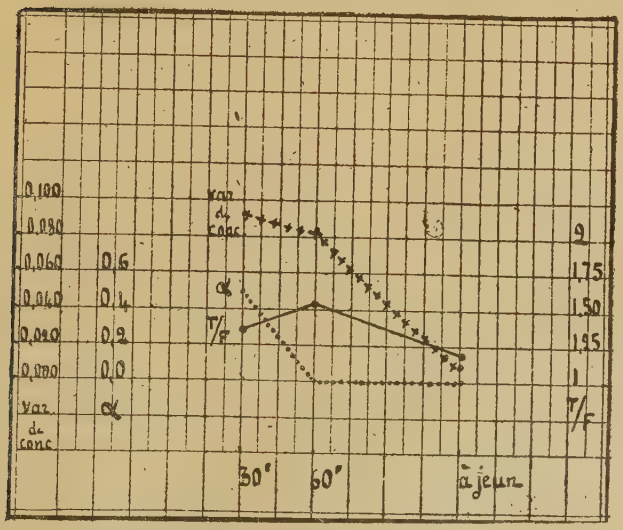
Le 30 octobre 1905. — On fait un tubage à jeun. puis un tubage en série après un repas d'épreuve composé de thé et de 60 grammes de pain.

En voici le résultat :

	A jeun	Après 30 minutes	Après 60 minutes
	35 cc. de liquide verdâtre (bile). Sans résidus. Peptones. Pas de sang.	60 cc. de liquide. Liquide mal émulsionné. Peptones. Pas de sang.	25 cc. de liquide mal émulsionné. Peptones. Pas de sang.
A.	0	26	0
H.	0	0	0
C.	66	51	98
H+C	66	51	98
T.	374	190	270
F.	308	139	172
$\frac{A-H}{C}$	0	50	0
$\frac{T}{F}$	120	136	157
Variations de la concentration.	0.0140	0.09496	0.08988

Après 60 minutes, bien que le tubage fût aisé, il a été impossible de retirer de nouveau du liquide.





Examen des urines.

Les urines, analysées à plusieurs reprises, ont toujours été trouvées sans albumine par les procédés usuels.

Nous devons, à l'obligeance de M. Carrion, un examen complet dont voici le résultat.

Urines recueillies du 6 au 7 décembre :

Quantité : 750 cc.

Caractères physiques : couleur jaune ambré; odeur forte; aspect légèrement louche; consistance fluide; par agitation, mousse persistante; dépôt peu abondant.

Réaction acide.

Densité 1012,5.

		par 1000 cc.	par 24 h.
Éléments normaux	Substances dissoutes	29.10	22.69
	Acidité (en P^2O^5)	1	0.78
	Acide phosphorique (en P^2O^5)	1.70	1.32
	Urée	12.10	9 43
	Azote total (en urée)	16.65	12.98
	Acide urique	0.78	0.61
	Chlore (en chlorure de sodium)	4.70	3.66
	Fer	constaté	non dosable
	Mucine	traces	

Éléments anormaux	Glucose	0
	Peptones	0
	Albumines	traces faibles
	Pyine	0
	Hémoglobine	0
	Pigments biliaires	0
	Urobiline	très abondante
	Oxalate de calcium	0
	Indican	abondant

Rapports :

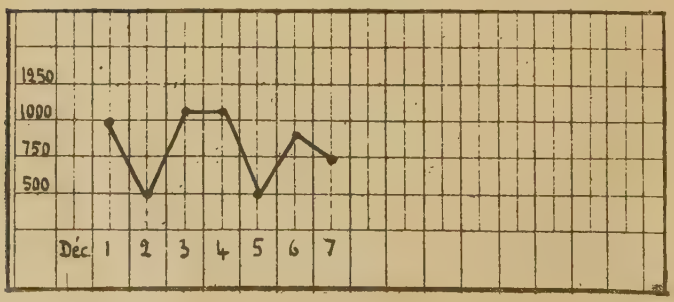
$$\frac{\text{Urée}}{\text{Azote total}} = 0.72$$

$$\frac{\text{Urée}}{\text{Substances dissoutes}} = 0.41$$

$$\frac{\text{Substances dissoutes}}{\text{Acide phosphorique}} = 17$$

Examen microscopique : Quelques rares leucocytes. Acide urique abondant.

Courbe des urines, du 1er au 7 décembre.



Examens du sang.

Le 15 octobre 1905. — Peu d'hématoblastes. Pas de rétraction du caillot.

G. R. 1.118.000. G. B. 5.750. La quantité d'hémoglobine, recherchée par la méthode colorimétrique, répond à 1.245.000 G.R. La valeur globulaire est donc légèrement augmentée. G = 1,1.

Les globules rouges ont un diamètre légèrement augmenté : la moyenne est de 8 μ. La plupart ont 8 μ; un assez grand nombre entre 6 μ et 10 μ; le maximum est 12 μ.

Poïkylocytose assez marquée. Variations assez grandes de l'intensité de la coloration par l'éosine.

Les globules rouges nucléés sont au nombre de 2 pour 100 globules blancs. Nous ne trouvons que des normoblastes. Ils ont de 7 à 10 μ de dimensions. Leur noyau est tantôt unique, tantôt double.

Les polynucléaires neutrophiles ont 15 μ de diamètre, et un noyau extrêmement divisé.

La formule leucocytaire est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles	23
Polynucléaires éosinophiles	1
Myélocytes neutrophiles	5
Mononucléaires non granuleux, grands et moyens	33
Mononucléaires petits	15
Lymphocytes	22
Grands lymphocytes (Aubertin)	1

Le 15 novembre 1905. — Peu d'hématoblastes. Caillot légèrement rétractile :

G. R. 1.052.000. G. B. 6.400. G. 1,2.

Poïkilocytose. Polychromatophilie.

Globules rouges nucléés : 4 pour 100 globules blancs. Presque tous normoblastes. Un seul mégaloblaste sur plusieurs préparations examinées.

A peu près même formule leucocytaire que le 15 octobre.

Le 28 novembre 1905. — G. R. 1.070.000. G. B. 6.220. G. : 1,1.

Les globules rouges ont un diamètre moyen de 7 μ 3. La plupart ont 6,7 et 8 μ; quelques-uns ont 4 μ et 10 μ; le maximum est 12 μ.

Les globules rouges nuclées sont au nombre de 6,3 pour 100. Les mégaloblastes et les microblastes sont rares : 1 pour 300 éléments blancs. Les normoblastes dominent : leur diamètre est de 7 à 12 μ, ils ont un un noyau unique, double ou trilobé.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	39
Polynucléaires éosinophiles.	1
Myélocytes neutrophiles.	6
Mononucléaires grands et moyens	17
Mononucléaires petits	16
Lymphocytes	18
Grands lymphocytes	3

Le 1er décembre. — Peu d'hématoblastes. Caillot légèrement rétractile. G. R. 978.300. G. B. 6.500 à 7.000. Valeur globulaire : 1, 3.

Préparation de sang frais : pas de réticulum fibrineux ; les piles de globules rouges sont mal formées ; peu de globules blancs ; quelques grandes hématoblastes ; pas de pseudo-parasites ; parmi les globules rouges, quelques-uns sont amincis, d'autres déformés, en raquette.

Le diamètre moyen des globules est de 6 μ. La plupart ont 6 μ ; quelques-uns de 4 à 8 μ ; le maximum est 12 μ.

Poïkilocytose et polychromatophilie plus marquée que dans les examens précédents.

Les globules rouges nucléés sont au nombre de 6 0/0.

Il y a 1 0/0 de mégaloblastes à un ou à deux noyaux ; 0,4 0/0 de microblastes ; 4,6 0/0 de normoblastes, presque tous uninucléés, quelques-uns à noyau lobé ou à plusieurs noyaux.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	36
Polynucléaires éosinophiles.	1
Myélocytes neutrophiles	6
Mononucléaires grands et moyens	20
Mononucléaires petits	14
Lymphocytes	21
Grands lymphocytes	2

Le 8 décembre (3 h. avant la mort) :

Nous avons pris aseptiquement quelques gouttes de sang dans une veine du coude :

L'ensemencement en gélose et bouillon n'a rien donné sur deux tubes ; le 3e a présenté une seule colonie de staphylocoque blanc, qui paraît due à une contamination accidentelle.

Le 8 décembre (1 h. après la mort) :

Par ponction aseptique du cœur nous avons pu retirer, une heure après la mort, environ 50 centimètres cubes de sang :

L'ensemencement en gélose et bouillon n'a rien donné.

Le caillot est nettement rétractile.

Nous avons fait avec le sérum, comparativement avec un sérum de pneumonique, deux essais d'hémolyse : les résultats ont été identiques négatifs dans les deux cas, malgré la grande quantité de sérum, compa-

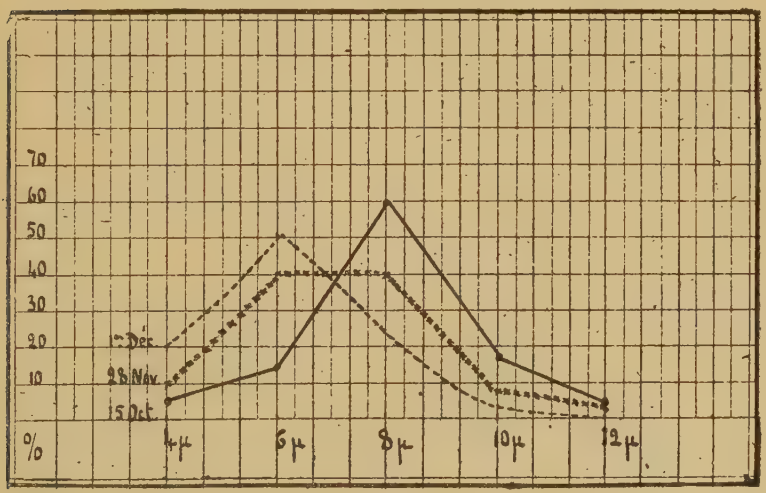
rativement au petit nombre de globules rouges ajoutés. En voici le détail :

1er tube : 40 gouttes de sérum (sang recueilli *post mortem*).	On ajoute dans chacun 3 mm. cube de sang d'un sujet normal ;	Même aspect dans les 2 ;
2e tube : 40 gouttes de sérum de pneumonique.	Centrifugation ; Séjour à l'étuve : 2 h.	Pas d'hémolyse ; Le culot est net ; Le sérum reste jaune;

1er tube : 40 gouttes de sérum (sang recueilli *post mortem*).	On ajoute dans chacun 3 gouttes d'une solution de sang de lapin, suivant la technique de Pagniez (1 goutte de sang dilué dans 5 cc. de solution de Na Cl à 7 pour 1000).	*Idem.*
2e tube : 40 gouttes de sérum de pneumonique.		

Le sérum renferme, pour 1.000, 50 gr. de substances albuminoïdes et 5 gr. 10 de chlorures. *L'examen* cryoscopique a donné 0,58.

Pourcentages comparés des globules rouges d'après leur diamètre.



Autopsie.

L'autopsie a donné des résultats à peu près négatifs.

Les muscles sont rouges, les organes pâles, le pannicule graisseux conservé.

Appareil digestif. — L'œsophage est normal, l'estomac petit, rétracté, sans tumeur. L'intestin ne renferme pas de parasites. Le côlon est rempli de matières fécales. Le pancréas est indemne. Le foie pèse 1.600 grammes.

L'estomac est atteint de gastrite mixte atrophique. Au niveau de la

région peptique on trouve de l'atrophie glandulaire, un commencement de gastrite muqueuse, pas une seule cellule de bordure, le tissu interstitiel fortement infiltré de cellules embryonnaires. Au niveau du pylore ces lésions sont les mêmes, mais moins intenses, l'atrophie glandulaire est moins marquée.

L'intestin est indemne, les glandes ne sont pas touchées ; tout au plus trouve-t-on une légère infiltration embryonnaire, quelques amas leucocytaires.

L'examen du foie montre une très légère sclérose au niveau des espaces portes, prédominant peut-être autour des canaux biliaires ; les veines sus-hépatiques sont généralement indemnes, quelques-unes sclérosées Il n'y a ni traînées conjonctives dans le parenchyme, ni cellules mononucléaires d'infiltration. On trouve du pigment ferrique dans les espaces portes et dans les cellules hépatiques. Sauf la présence de ces granulations pigmentaires, les cellules hépatiques n'ont rien d'anormal. Les capillaires ne sont pas dilatés : sur certaines coupes épaisses, on voit des globules rouges en nombre normal.

Appareils respiratoire et circulatoire. — Les poumons sont indemnes, avec un léger emphysème, sans lésions des sommets.

Le cœur est volumineux, pèse 350 grammes, légèrement graisseux.

Le corps thyroïde est indemne.

Appareil uro-génital. — Les surrénales ont le volume et l'aspect normal.

Les reins sont pâles, pèsent 130 et 145 grammes. L'examen histologique ne permet pas de découvrir de lésions appréciables, malgré l'âge avancé du sujet. Il n'y a pas de lésions épithéliales, pas d'exsudat, tout au plus un léger degré de sclérose.

Chaque testicule présente un kyste, du volume d'une noix à peu près, renfermant un liquide citrin.

Organes hématopoiétiques. — Pas de *ganglions* hypertrophiés. L'examen histologique montre qu'ils sont normaux, légèrement sclérosés.

La *rate* est petite, pèse 110 grammes, sclérosée. On constate une atrophie des follicules avec sclérose péri-artérielle, de la sclérose pulpaire, quelques macrophages, relativement rares, chargés de pigment.

Sur des frottis nous trouvons en prédominance des mononucléaires clairs non granuleux. Ces éléments représentent environ 98 0/0 des éléments blancs. Le reste est constitué par des lymphocytes, des noyaux de polynucléaires, des éléments ressemblant aux grands lymphocytes que nous avons décrits dans l'étude du sang. Il y a quelques rares globules rouges nucléés, normoblastes et mégaloblastes. Quelques myélocytes très nets, isolés ou par deux, un à deux par champ de microscope en moyenne. Quant aux globules rouges, ils sont répartis de façon très inégale ; l'intensité de leur coloration est très différente ; sur vingt éléments nous trouvons, six globules normaux, sept globules nains, sept globules géants.

La *moelle* diaphysaire fémorale est très rouge. Les cellules graisseuses ont presque complètement disparu ; les éléments cellulaires sont agglomérés. (Voir pl. II, fig. 2 et 3). Sur les frottis on voit un nombre à peu près égal de globules rouges nucléés, d'hématies et de myélocytes. Les globules nucléés sont en prédominance (80 0/0) des normoblastes. Normoblastes et mégaloblastes sont à noyau unique ou divisé. Les myélocytes sont surtout des neutrophiles (75 0/0) ; les éosinophiles sont cependant assez nombreux. On trouve quelques formes de passage, myélocytes dont le noyau commence à s'incurver. Mais pas de polynucléaire complètement formé, ni de myélocyte à protoplasma basophile, ni de mastzellen. Les éléments lymphoïdes, lymphocytes et mononucléaires non granuleux, paraissent manquer.

Sur les frottis de moelle et de rate, la recherche du *treponema de Schaudinn* est négative.

PLANCHE I

Fig. 1. — Sang de l'observation I (1er décembre) : Anémie pernicieuse protopathique. Coloration par l'hématéine-triacide.

Le diagnostic des myélocytes, par les colorations usuelles, offre parfois quelques difficultés. La coloration par l'hématéine-éosine, ne colorant que les grains éosinophiles, ne met en évidence que les myélocytes éosinophiles. Dans la coloration par le triacide, les grains éosinophiles et neutrophiles sont très visibles, mais les noyaux des leucocytes sont souvent à peine teintés : et, dans ce cas, le diagnostic entre un polynucléaire neutrophile et un myélocyte neutrophile peut être impossible. On peut tourner la difficulté en combinant les deux méthodes : fixation par l'alcool absolu, coloration par l'hématéine, lavage à l'eau, coloration par le triacide. C'est la technique que nous avons suivie. Elle nous a donné des préparations dont on voit la reproduction exacte ici : les myélocytes sont diagnostiqués sans difficulté.

Les globules rouges sont de diamètre très inégal : il y a des globules géants, des globules nains, des globules normaux. Ils sont déformés (poïkilocytose). Les uns sont plus colorés que les autres. Leurs différentes parties sont inégalement teintées.

Les éléments nucléés sont évidemment plus disséminés dans les préparations : nous les avons groupés pour en montrer les différentes variétés :

1 polynucléaire à granulations neutrophiles, de grande taille, à noyau très divisé; *2* polynucléaire à granulations éosinophiles; *3* myélocyte neutrophile; *4* grand mononucléaire; *5* lymphocyte; *6* « grand lymphocyte » (Aubertin); *7* normoblaste; *8* mégaloblaste.

Fig. II. — Sang de l'observation I (1er décembre): Anémie pernicieuse protopathique. Groupement des différentes variétés de globules rouges nucléés. Coloration par l'hématéine-triacide.

1 noyau libre; *2* microblaste à noyau unique; *3* microblaste à noyau double; *4* hématie nucléée à noyau en voie de disparition; 5, 6 normoblaste; 7 normoblaste à noyau en voie d'expulsion; 8, 9, 10 normoblastes à plusieurs noyaux; 11, 12, 13, mégaloblastes.

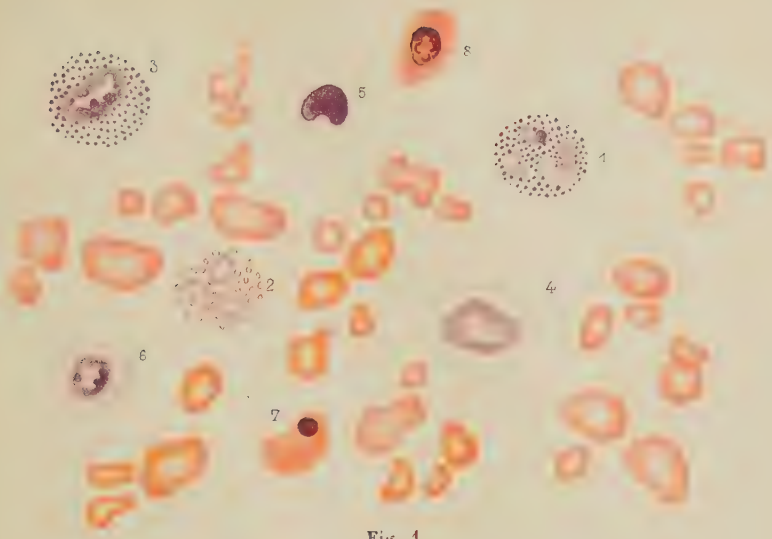


Fig. 1

Sang de l'observation I (1er déc.) : Anémie pernicieuse protopathique

Coloration par l'hématéine-triacide

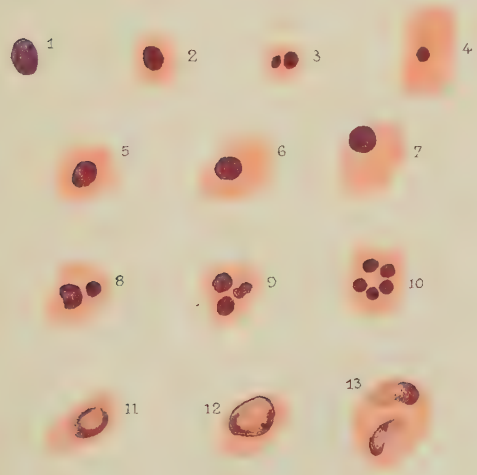


Fig. 2

Sang de l'observation I (1er déc.) : Anémie pernicieuse protopathique

Les différentes variétés de globules rouges nucléés
Coloration par l'hématéine-triacide

Vigot frères, Éditeurs. Imp. Monrocq.

PLANCHE II

Fig. 1. — Coupe de moelle diaphysaire fémorale d'un adulte, mort d'accident. Coloration par l'hématéine-triacide. Oculaire I, objectif 5 Nachet

C'est une moelle jaune, inactive, à l'état de repos. Elle est essentiellement formée d'aréoles vidées de leurs vésicules adipeuses qui sont énormes. Ces aréoles sont presque partout contiguës. En quelques points elles sont séparées par des interstices, où l'on trouve des fibres conjonctives, avec quelques cellules conjonctives, et de très rares éléments du tissu myéloïde en activité, c'est-à-dire myélocytes et globules nucléés. En un point un vaisseau bourré de globules normaux.

Fig. 2. — Coupe de moelle diaphysaire fémorale de l'observation I : Anémie pernicieuse protopathique. Coloration par l'hématéine-triacide. Même grossissement que dans la figure I.

Bien qu'il s'agisse d'un vieillard, on trouve une moelle en pleine activité. Les vésicules adipeuses y sont beaucoup plus rares et beaucoup plus petites. Les éléments de la moelle active, myélocytes, globules nucléés, hématies y forment une couche presque continue, sans systématisation nette, chaque variété cependant se groupant en amas plus ou moins compacts.

Fig. 3. — Frottis de la moelle diaphysaire de l'observation I : Anémie pernicieuse protopathique. Coloration par l'hématéine triacide. Immersion : 1/12 Nachet.

Représente assez exactement un point quelconque de la préparation : les éléments ont leur volume et leur groupement réel :

1 hématies (globules géants, nains et normaux) ; 2 normoblastes. 3 Mégaloblastes ; 4 myélocytes à granulations neutrophiles ; 5 myélocytes à granulations éosinophiles ; 6 cellule de Türck.

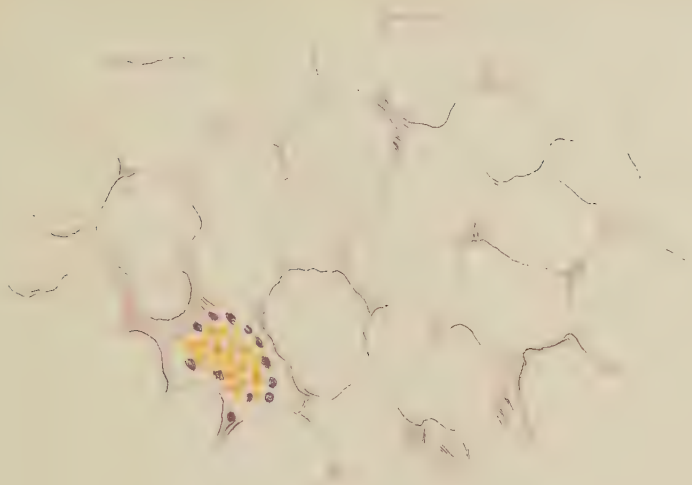


Fig 1

Coupe de moelle diaphysaire fémorale d'un adulte, mort d'accident.

Coloration par l'hématéine-triacide. Oculaire I. Objectif 5. Nachet.

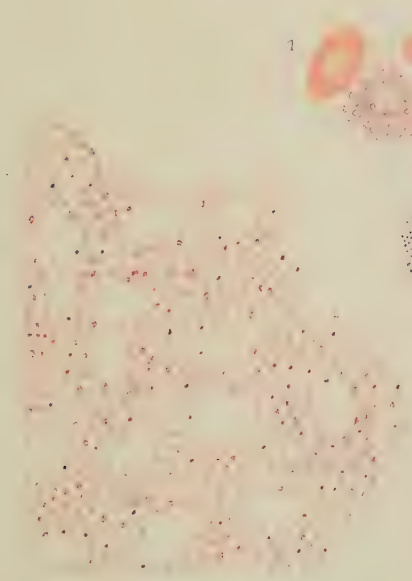


Fig 2

Coupe de moelle fémorale diaphysaire de l'observation I

Coloration par l'hématéine-triacide
Même grossissement que dans la figure I.

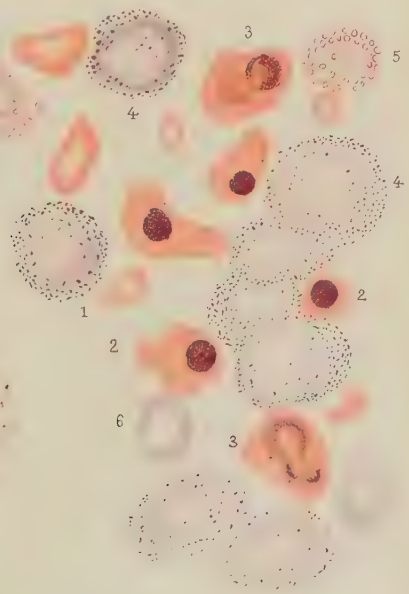


Fig. 3

Frottis de moelle fémorale diaphysaire de l'observation I.

Coloration par l'hématéine-triacide
Oculaire 2. Immersion 1/12. Nachet.

OBSERVATION II

Cancer de l'estomac a forme anémique

Résumé de l'histoire clinique.

R.., (Jules), âgé de 50 ans, typographe, entre le 20 novembre 1905 à l'hôpital Tenon, dans le service de M. Florand, pour une faiblesse extrême et des troubles digestifs.

Ses antécédents héréditaires et personnels ne nous apprennent rien d'intéressant. Il a été toujours bien portant, vigoureux, la figure fortement colorée.

Sa profession de typographe, qu'il exerce depuis l'âge de onze ans, ne l'a nullement intoxiqué : il a un liseré gingival à peine marqué ; il n'a jamais eu de coliques de plomb ; il n'a pas, jusqu'à ces temps derniers, présenté le moindre symptôme d'anémie.

Il avoue des excès alcooliques, buvant régulièrement, depuis trente ans, deux absinthes et 2 litres de vin par jour.

Le début de ses troubles gastriques remonte à trois ans. Ils étaient marqués par des douleurs et des brûlures d'estomac, que n'accompagnaient ni vomissements, ni régurgitations, ni hémorragies, et que les excès de boissons aggravaient.

Mais ces troubles ne l'inquiétaient pas et ne l'empêchaient pas d'aller à son travail, lorsque, en octobre 1905, brusquement en quelques jours, il est devenu extrêmement pâle et anémié. Il avait des éblouissements et des vertiges ; mais pas de vomissements, pas de diarrhée ; il n'a pas constaté de mélæna.

Ces troubles s'aggravent, il s'alite, et se décide, le 20 novembre, à se faire porter à l'hôpital Tenon. Il est placé dans le service de M. Florand,

qui porte le diagnostic de néoplasme de l'estomac à forme anémique, et, jugeant illusoire tout espoir de guérison par une intervention chirurgicale, essaye d'atténuer ses douleurs par la morphine, le régime, le bismuth.

Son état reste à peu près le même, avec des alternatives de mieux et d'aggravation, des périodes de vomissements et de mélæna, jusqu'en janvier 1906.

A cette époque, M. Florand a l'obligeance de me permettre de faire transporter le malade à la clinique de l'hôpital Saint-Antoine, où je voulais suivre, par des examens fréquents de son sang, l'évolution de son anémie.

Le malade présente alors (fin janvier 1906), les signes d'une profonde anémie. Ses téguments et ses muqueuses sont absolument décolorés. La face est légèrement bouffie ; il n'y a, en aucun point, d'œdème appréciable.

La température est de 36,8 ; le pouls régulier, bien frappé, à 104 ; le cœur indemne ; on entend un souffle au niveau des jugulaires.

Les poumons sont normaux, la respiration légèrement accélérée (28 respirations par minute).

Il se plaint toujours des mêmes troubles gastriques : douleurs, anorexie surtout marquée pour la viande rouge. La palpation de l'estomac est douloureuse sur la ligne médiane un peu au-dessus de l'ombilic ; il ne présente pas de mouvements péristaltiques ; il ne clapote pas. On ne sent pas de tumeur. Les ganglions inguinaux sont hypertrophiés ; on ne trouve pas d'adénite sus-claviculaire.

La constipation est habituelle.

Les urines sont normales.

Le système nerveux n'est pas touché.

L'examen du sang, dont nous donnons le détail plus loin, nous montre une anémie intense, une valeur globulaire très diminuée, de l'hyperleucocytose avec légère polynucléose, un assez grand nombre d'hématoblastes, l'absence de myélocytes et de globules rouges nucléés.

L'alimentation devient difficile, les vomissements sont fréquents, le tubage à jeun et l'examen du suc gastrique après un repas d'épreuve permettent d'affirmer une sténose par néoplasme de l'estomac.

L'impossibilité d'alimenter le malade fait juger une intervention utile. Il est envoyé à M. Hartmann qui trouve un cancer inextirpable, un envahissement ganglionnaire très marqué, et fait une gastro-entérostomie postérieure.

Les vomissements cessent, l'alimentation est de nouveau possible, mais la cachexie augmente, les œdèmes deviennent très considérables, l'anémie s'accroît de jour en jour sans que l'on constate d'hémorragies, et le malade meurt dans le coma, le 18 avril 1906.

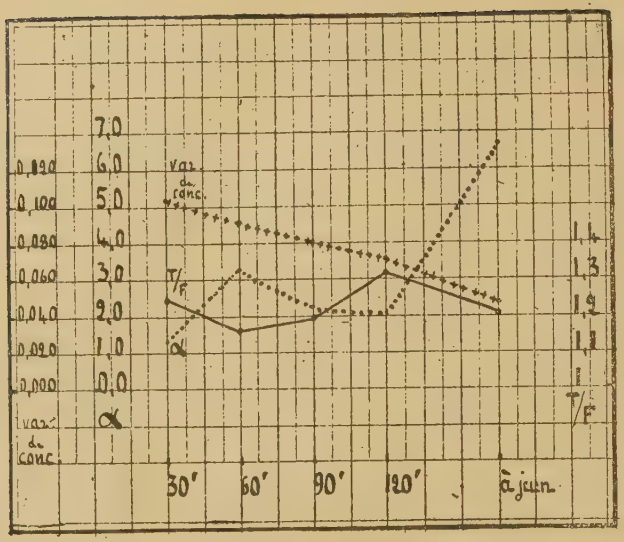
L'autopsie n'a pu être faite.

Examen du suc gastrique (29 janvier 1906).

A jeun on a retiré 40 centimètres cubes de liquide, brun clair, que la réaction de Boas a montré être nettement hémorragique. L'examen microscopique y fait découvrir des globules du lait, des globules rouges, des leucocytes, des microorganismes en longs filaments.

Voici le résultat de l'analyse chimique due à l'obligeance de M. Winter :

	A jeun	Après 30 m.	Après 60 m.	Après 90 m.	Après 120 m.
A. . . .	346	78	130	143	169
H. . . .	0	0	0	0	0
C. . . .	52	58	40	65	80
H+C . .	52	58	40	65	80
T. . . .	298	277	270	290	328
F. . . .	246	219	230	225	248
α au $\frac{A-H}{C}$	662	134	325	220	211
$\frac{T}{F}$ . . .	121	126	117	120	132



Examens du sang.

L'examen du sang, fait très fréquemment, nous a permis de suivre la marche progressive de l'anémie.

Nous donnons ici quelques-uns de ces examens, pour en montrer les différentes étapes :

Le 5 janvier 1906.— (Le malade avait présenté les jours précédents du melæna). Hématoblastes nombreux. Caillot rétractile. Globules rouges : 2.100.000. Pas de poïkilocytose. Quelques globules géants et quelques nains. Pas de globules rouges nucléés, pas de myélocytes. Globules blancs : 12.000. Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	70
Polynucléaires éosinophiles	1
Monucléaires grands et moyens	20
Lymphocytes.	4
Grands lymphocytes (Aubertin)	5

La valeur globulaire est très diminuée 0 38.

Le 23 janvier. — Pas de modifications notables, cependant les globules rouges sont un peu plus nombreux : 2 500.000 ; il y a 14.000 G. B. ; la valeur globulaire est toujours très diminuée.

Le 15 mars. — Les globules rouges sont descendus à 1.900.000 ; les

globules blancs montés à 21 000. Les hématoblastes sont assez nombreux. Pas de myélocytes, ni d'hématies nucléées.

Le 12 avril. — Les hématoblastes sont assez nombreux, le caillot rétractile. Il y a 1.550.000 globules rouges ; 18.600 globules blancs ; la formule leucocytaire est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles	67
Polynucléaires éosinophiles	1
Mononucléaires grands et moyens.	30
Lymphocytes	2

Pas de myélocytes. Un seul normoblaste en examinant plusieurs préparations.

Vu : le Président de la thèse,
CORNIL

Vu : le Doyen,
DEBOVE

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.
LIARD

Agasse-Lafont

Examens de sang dans quelques

	Anémie grave par hémorragie unique — Jolly, *Archives de Méd. expérimentale*, 1901		Purpura hémorragique — Hayem, *Leçons sur le Sang*, 1900	Anémie cieuse litiq — Klein, S *Médicz Vienne*
	Le lendemain	Après 4 jours	Le 4 février 1897	
G. R. Nombre . .	650.000	920.000	970.000	1.100.
» Forme . . .	Poïkilocytose	Poïkilocytose	Poïkilocytose	Poïkilo c
» Dimensions .	Un peu augm. (8 μ)	Plus augm. (8 μ 6)	Inégales	
» Coloration. .			Polychromatophilie	
» Mouvements.			Pseudo-parasites	
» Valeur globulaire . . .	1	1	0.91	1.1
Hémoglobine . .	2.2 (Hémochrom. Mal.)	2.7 (*idem*)		
Hématoblastes . .	Augmentés	Augmentés	Rares	
État du caillot . .			Peu rétractile	
G. R. Nucléés . .	1274	672	Absence	Prése
	Normo. et mégalob.	Normo. et mégalob.		
G. B. Nombre. .	19.600	8.400	4.650	1.00
» Formule. .	Mono. 15	Mono. 11		Prédomi des mo les poly
	Poly. 85	Poly. 88		
	Eosin. 0	Eosino. 0		
Myélocytes . . .				

ques d'anémies symptomatiques

mie gravidique — in, Thèse. Obs. V 28 novembre	Anémie par cancer de l'estomac — Hayem, *Leçons sur le Sang*, 1900, p. 368 Le 2 mars	Anémie pernicieuse à botriocéphales Cas de Courmont et André — *Journal de Pathog. gén.*, 1903	Anémie pernicieuse à botriocéphales Cas de Bard (Observ. I) — *Semaine médicale*, 1902
700.000	1.105.000	1.305.000	1.100.000
oïkilocytose	Poïkilocytose	Poïkilocytose	Poïkilocytose
loyenne : 9 μ	Inégales	Inégales	Nombreux géants
chromatophilie		Résistance augmentée	
	Pseudo-parasites		
Augmentée	0.41		1.38
Nombreux	Assez nombreux		
	Se rétracte bien		
ues normoblastes	Présence	150	Absence
5.000	17.670	4.710	70
Poly. 46 . et lympho. 50 Eosino. 1 es de Türck. 0.5	Prédominance des polynucléaires	Poly. 43 Mono. 57 Eosino. 0	Mono. prédominants Quelques lymphocytes Peu de polynucléaires
.5 pour 100		Neutro. 5 pour 100 Eosinophiles 1 pour 100	

BIBLIOGRAPHIE

1. Alessandrini. — *Pathogénie de l'anemie par ankylostome. Policlinico*, 1905.
2. André. — *Les serums hemolytiques ; injections de serum hémolytique dans les anémies.* Thèse, Lyon, 1903.
3. Archambault. — *De l'anémie chez les petits enfants. Gazette des hôpitaux*, 1882.
4. Arullani. — *Anemie pernicieuse progressive et tétragène. Gazz. degli Osped*, 16 juillet 1905.
5. Askanazy. — *De l'anémie due au botriocéphale, et de la valeur pronostique des mégatoblastes dans le sang des anemiques. Zeitsch. f. Klin. Med.* XXVII, 5-6, 1895.
6. Aubertin. — *Retraction du caillot et hématoblastes dans les anémies. Société de biologie*, 14 janv. 1905.
7. Aubertin. — *Les réactions sanguines dans les anémies graves symptomatiques et cryptogénétiques.* (Thèse, Paris, 1905).
8. Baginsky. — *Anémie pernicieuse chez un enfant de trois ans et demi. Societé de médecine de Berlin*, février 1894.
9. Bain. — *L'anémie pernicieuse. The Lancet*, 14 sep. 1901.
10. Bard. — *L'anémie pernicieuse botriocéphalique. Semaine Médicale*, 1902.
11. Barjon et Cade. — *Un cas d'anémie pernicieuse protopathique. Lyon Medical*, 19 août 1900.
12. Barrs. — *Un cas d'anémie pernicieuse guérie par ingestion de moelle osseuse. Brit. Med. Journ.*, 16 février 1895.
13. Bezançon et Marcel Labbé. — *Traité d'Hématologie*, Paris 1904.
14. Biermer. — *Compte-rendu de l'Assemblée des médecins allemands à Dresde* 1868 ; *et Correspondenzblatt f. schwiez Aertze*, 1872.

15. Billings. — *Signification de l'absence d'hematies nucléées dans les anémies graves. New-York med. journ.*, 20 mai 1899.

16. Billings. — *Examen du sang dans 19 cas d'anemie pernicieuse. Amer. journ. of the med. sc.*, nov. 1900.

17. Billings. — *Anémie pernicieuse. Journ. of the amer. med. assoc.*, août 1901.

18. Billings. — *Lésions de la moelle et du bulbe dans l'anémie pernicieuse.* Boston, 1903.

19. Blanc. — *De la forme anémique du cancer de l'estomac.* Thèse, Paris, 1901.

20. Blanchard. — *Anémie des mineurs. Société de Biologie*, 28 nov. 1885.

21. Bloch et Hirschfeld. — *Les leucocytes dans le sang et la moelle osseuse dans le cas d'anémie progressive de Biernер. Berlin, Klin. Wochensch*, 7 oct. 1901.

22. Bloch. — *L'anémie progressive de Bierner. Deutsch. Arch. f. Klin. Méd.*, 1903.

23. Blumer. — *Anémie pernicieuse aplastique. John Hopkins Hospital Bulletin*, avril 1905.

24. Bouillat. — *Emploi du fer et des divers métaux lourds dans les anémies.* Thèse, Paris 1901.

25. Bourget (de Lausanne). — *De l'antisepsie intestinale dans l'anémie. Congrès de médecine de Rome*, mars 1894.

26. Brasch — *Lésions de la moelle épinière dans l'anémie pernicieuse. Soc. de méd. int. de Berlin*, 4 avril 1898.

27. Bret et Cade. — *Contribution à l'étude histologique du foie dans l'anémie pern. protopathique. Lyon Médical*, 5 oct. 1902.

28. Bussenius. — *Étiologie de l'anémie pernicieuse progressive. Zeitsch f. Klin. Méd.*, XLI, 1-4, 1901.

29. Cabot. — *Anémie pernicieuse. Étude de 110 cas. Americ. Journ. of. the Med. Sc.*, août 1900.

30. Caccini. — *Trois cas d'anémie pernicieuse essentielle dans une famille, dont un guéri par l'ingestion de moelle osseuse Riforma medica*, 2, 3 et 4 juillet 1900, et XIII[e] Congrès de médecine de Paris, 1900. Compte-rendu, Paris, 1901, p. 358-359.

31. Camus et Pagniez. — *Hypohémoglobinie musculaire et cardiaque. Société de biologie*, 6 et 23 avril, 7 mai 1904.

32. Cavallero et Riva-Rocci. — *Fonctions respiratoires chez le anémiques.* Congrès de méd. interne de Rome, octobre 1891

33. Chantemesse et Podwyssotsky. — *Pathologie générale et expérimentale. Processus généraux.* Paris, 1901.

34. Chauffard. — *Un cas d'anémie pernicieuse aplastique. Société méd. des hôpitaux*, 25 mars 1904.

35. Chauffard et Læderich. — *Étude sur quelques formes cliniques de l'anémie pernicieuse. Formes curables ; formes secondaires ; forme ictérique. Revue de Médecine*, septembre 1905.

36. Cleland Lammiman. — *Anémie pernicieuse traitée par la transfusion répétée. British. Med. Journ.*, juin 1888.

37. Clivio. — *Formes graves d'anémie puerpérale. Gazz. med. italiana*, 20 avril 1905.

38. Cohnen. — *Étude sur les sels du sérum dans quelques cas d'anémie secondaire. Fortsch der Med.*, 15 avril 1897.

39. Colman. *Étude sur l'anémie pernicieuse. Edinburgh. Med. Journ.*, mars et avril 1901.

40. *Congrès* de médecine de Berlin, août 1890. *Traitement des anémies.*

41. *Congrès* de Balnéologie de Berlin, mars 1891. *Traitement de la chloro-anémie par la saignée et la sudation.*

42. *Congrès* de médecine de Wiesbaden, avril 1905. *Influence des rayons de Rœntgen sur le sang.*

43. Cornil et Ranvier. — *Manuel d'histologie pathologique*, 3e édition, Paris, 1902.

44. Courmont et André. — *Un cas d'anémie pernicieuse à botriocéphale. Journ. de physiol. et de pathol. générale*, mars 1903.

45. Crébassol. — *Syndrome anémie pernicieuse dans le paludisme.* Thèse, Montpellier, 1904.

46. Dana. — *Rôle de l'hérédité dans l'étiologie de l'anémie pernicieuse. Med. Record*, 1er déc. 1900.

47. Decroix. — *Contribution à l'étude de l'anémie pernicieuse chez les femmes enceintes.* Thèse, Paris, 1899.

48. Dehio. — *Le bain d'air chaud dans les anémies graves*, rés. *in Semaine Médicale*, 1895, p. 511.

49. Demateis. — *Le leptothrix dans l'entérite chronique et l'anémie pernicieuse progressive. Gazz. degli Osped*, 26 mars 1899.

50. D'Espine et Picot. — *L'anémie pernicieuse chez les enfants. Revue de Médecine*, 1890, p. 859.

51. Dominici. — *Sur le plan de structure du système hemato-poïétique des mammifères. Archives de Medecine expérimentale*, juillet 1901.

52. Dominici. — *Sang et moelle osseuse, in Manuel d'histologie pathologique de Cornil et Ranvier*, tome II, Paris, 1902.

53. Dominicis. — *La transfusion sanguine dans les anémies.* Congrès de Rome, 1894.

54. Drummond. — *Un cas d'anémie pernicieuse traité par l'ingestion de moelle osseuse. Brit. Med. Journ.*, 18 mai 1895.

55. Duncan. — *Anémie pernicieuse progressive. Brit. Med. Journ.*, 5 déc. 1885.

56. Edsall. — *Trois cas d'infection à botriocéphale, l'un avec une profonde anemie. Amer. Méd.*, 23 décembre 1904.

57. Ehrlich et Lazarus. — *L'anémie.* Vienne, 1898.

58. Ehrlich. — *Globules blancs du sang dans les différents états morbides.* Congrès de Médecine de Paris, 1900.

59. Eichhorst. — *L'anémie pernicieuse progressive.* Leipzig 1878.

60. Einhorn. — *Achylie gastrique et anémie pernicieuse. Med. Record*, 28 février 1903.

61, Engel. — *L'anémie pernicieuse progressive doit-elle être considérée comme un retour à l'hematose fœtale ? Arch f. pathol., anat., physiol.* CLIII, 3, 1898.

62. — *Anémie pernicieuse avec presence de moelle osseuse jaune au niveau des épiphyses. Zeitsch. f. Klin. Med.* XL, 1, 2, 1900.

63. — *Peut-on conclure de la composition du sang anemique, à l'état des organes hematopoïétiques ? Munch. Med. Wochensch.*, 22 janvier 1901.

64. — *Préparation, avec le sérum d'un anémique, d'un anticorps specifique contre l'anémie. Zeitsch. f. Klin. Med.* LIV, 1, 2, 1904.

65. Erben. — *Composition chimique du sang dans l'anémie pernicieuse. Zeitsch. f. Klin. Med.* XL, 3, 4, 1901.

66. Ewald. — *Un cas d'anemie grave guerie par la transfusion sanguine. Société de Medecine de Berlin*, 16 octobre 1895.

67. — *La moelle épinière, l'estomac, le sang, le foie dans l'anemie pernicieuse, Société de médecine de Berlin*, 4 juillet 1898.

68. — *Transfusion de sang pour anemie pernicieuse. Société de Médecine de Berlin*, 16 juillet 1902.

69. — *Le sang et les hémorragies dans les affections du tube digestif. Berlin. Klin. Wochensch.*, 26 février et 5 mars 1906.

70. Faber. — *De l'anémie pernicieuse dans le cas de sténose de l'intestin grêle. Berlin. Klin. Wochensch.*, 26 juillet 1897.

71. Faber et Bloch. — *Lésions anatomiques du canal digestif dans l'anémie pernicieuse. Nord. Méd. Archiv.* XXXII, 4, 1899, et *Zeitsch. f. Klin. Med.* XL, 1, 2, 1900.

72. — *Anémie pernicieuse. Hospitalstidende*, juin et septembre 1903.

73. Fabre. — *De l'anémie par affection cardiaque. Gazette des hôpitaux*, 1876.

74. — *Causes et prophylaxie de l'anémie des mineurs. Académie de Médecine*, 19 avril 1904.

75. Fedele. — *Traitement de l'anémie par injection hypodermique d'arseniate de fer. Gazz. degli Osped*, 1er février 1903.

76. Fédoroff (Mlle). — *L'anémie botriocéphalique*. Thèse, Paris 1902.

77. Ferrand. — *Anémie grave, dite essentielle. Société Médicale de Paris*, 24 novembre 1876.

78. Finlay. — *Anémie pernicieuse progressive. Société de Médecine de Londres*, février 1885.

79. Finzi. — *Pathogénie de l'anémie pernicieuse progressive. Riforma med.*, 27 et 29 décembre 1902.

80. Fowler. — *Recherches expérimentales sur l'action de la moelle osseuse dans l'anémie. Scottish Med. Journ.*, septembre 1899.

81. Fraser. — *Ingestion de moelle osseuse dans l'anémie. British Med. Journ.*, 2 juin 1894.

82. Frizzoni. — *Anémie infantile. Morgagni*, février, mars, avril, mai 1905.

83. Gaudin. — *Considérations sur l'anatomie pathologique et l'étiologie de l'anémie pernicieuse chronique*. Thèse, Lyon 1898.

84. Georgopulos. — *Influence de la teneur du sang en eau sur les dimensions des hématies. Zeitsch f. Klin. Méd.*, LVIII, 3, 4, 1906.

85. Gilbert et Garnier. — *Hyperhépatie dans l'anémie pernicieuse. Société de biologie*, 29 juillet 1899.

86. — *Lésions du foie dans les anémies.* Congrès de Paris, 1900.

87. — *Le foie dans l'anémie pernicieuse progressive. Société de biologie*, 28 juin 1902.

88. Giordano. — *Anatomie pathol. de l'anémie pernicieuse, avec une observation concernant un cas d'altération du sympathique. Gazz. degli Osped*, 23 sept. 1900.

89. Göbel. — *Lésions medullaires dans l'anémie pernicieuse. Mitteil. aus den Hamburg. Staatskrankenanstalten*, II, I, 1898.

90. Graves. — *Le sang dans l'anémie pernicieuse. Société de médecine de Londres*, avril 1889.

91. Grawitz. — *Des anémies compliquant la tuberculose et le cancer. Soc. de méd. int. de Berlin*, 16 oct. 1893.

92. — *Anémie et hémoglobinurie. Société de médecine interne de Berlin*, 30 octobre 1893.

93. — *Définition, cause et traitement de l'anémie pernicieuse progressive. Berlin Klin. Wochensch*, 8 et 15 août 1898.

94. — *Origine endogène des anémies graves. Berlin Klin. Wochensch*, 17 juin 1901.

95. — *Observations cliniques sur la formation dans l'organisme, de substances hémocytolytiques. Deutsche Med. Wochensch.*, 26 déc. 1901.

96. — *Thérapeutique de l'anémie pernicieuse. Deutsche Med. Wochensch*, 21 et 28 juillet 1904.

97. Grillon. — *Les leucocytes dans la chlorose et l'anémie pernicieuse progressive.* Thèse, Paris 1899.

98. Gulland et Goodall. — *Anemie pernicieuse : étude histologique de 17 cas. Journ. of pathol. et bacl.*, janvier 1905.

99. Gutig. — *Hypoleucocytose et moelle osseuse. Berlin Klin. Wochensch.*, 21 août 1905.

100. Haarth. — *L'anémie pernicieuse progressive.* Thèse d'Iéna, 1896.

101. Hamburger. — *Résistance des globules rouges à l'état normal et pathologique.* Congrès de médecine de Paris, 1900.

102. Hamelin. — *Contribution à l'étude de l'anemie uremique.* Thèse, Paris, 1904.

103. Hamilton. — *L'emploi de la moelle glycérinée dans les états*

marques par la diminution des globules rouges. New-York M. J., 1895, 12 janvier.

104. Hanot et Legry. — *Contribution à l'étude de l'anémie pernicieuse progressive. Archives gén. de médecine*, janvier 1889.

105. Hayem. — *Du sang dans les anémies. Société de biologie.* 4 nov. 1876. *Académie des Sciences*, 3 et 10 juillet 1876.

106. — *Des degrés d'anémie. Soc. méd.*, 8 juin 1877.

107. — *Du mode d'action du fer dans les anémies. Soc. de biologie*, 31 mai 1879.

108. — *L'anémie des nourrissons. Société médicale des hôpitaux*, 25 octobre 1889.

109. — *Du sang et de ses altérations anatomiques.* Paris 1889.

110. — *Contractilité des globules rouges et des pseudo-parasites du sang dans l'anémie extrême. Société médicale des hôpitaux*, 21 février 1890.

111. — *Leçons de thérapeutique*, 4e série. Paris, 1893.

112. — *Lésions de l'estomac dans l'anémie pernicieuse progressive. Société médicale*, 27 mars 1896.

113. — *Leçons sur les maladies du sang.* Paris, 1900.

114. Henrot. — *De l'anémie pernicieuse progressive. Association française pour l'avancement des sciences.* Nancy, 1886.

115. Homen. — *Lésions de la moelle épinière dans les anémies graves.* Congrès de Paris, 1900.

116. Houston. — *Les conditions qui simulent l'anémie pernicieuse. Brit. Med. Journ.*, 14 nov. 1903.

117. Hunter. — *Observations sur le traitement de l'anémie pernicieuse basé sur une étude des causes de la maladie. Brit. Med. Journal*, 5 et 12 juillet 1890.

118. — *De l'anémie pernicieuse. Soc. médicale de Londres*, mars 1890.

119. — *Gastrite et anémie pernicieuse. Soc. de pathologie de Londres*, 20 janv. 1891.

120. — *De l'anémie pernicieuse. The Lancet*, 1893.

121. — *L'anémie pernicieuse*, Londres, 1901.

122. — *Sept cas d'anémie pernicieuse due probablement à une infection d'origine gastro-intestinale. Lancet*, 27 janvier, 3 et 10 février 1900.

123. Immermann. — *L'anémie pernicieuse progressive. Deutsche Archiv. f. Klin. med.*, mai 1874.

124. Jacob et Moxter. — *Affections et lésions de la moelle épinière au cours de l'anémie mortelle. Arch. f. Psychiatrie*, XXXII, 1, 1899.

125. V. Jaksch. — *L'anémie pseudo-leucémique infantile. Wien. Klin. Woch.*, 1889.

126. Jolly. — *Globules blancs du sang dans les différents états morbides.* Congrès de méd. de Paris, 1900.

127. — *Histologie pathologique du sang In manuel d'histologie pathologie de Cornil et Ranvier*, II, 3e éd., 1902.

128. Jolly et Stini. — *Modifications histologiques du sang après les hémorragies. Soc. de biologie*, 29 juillet 1905.

129. Von Jürgensen. — *Traitement de l'anémie pernicieuse. Congrès de médecine interne de Wiesbaden*, avril 1887.

130. Kinnicutt. — *Atrophie du tube digestif ; ses relations avec l'anémie pernicieuse. Amer. Journ. of med. Sc.*, oct. 1887.

131. Klein. — *Anémie pernicieuse syphilitique. Société de Médecine de Vienne*, nov. 1890.

132. — *Deux cas d'anémie pernicieuse syphilitique. Société de Medecine de Vienne*, avril 1891.

133. Korczynski. — *Effets thérapeutiques de l'ingestion de moelle osseuse rouge.* Wien. Med. Press., juin et juillet 1900.

134. Kraus. — *La respiration dans les anémies graves. Soc. de Medecine de Vienne*, déc. 1892.

135. Kraus et Chvostek. — *Influence des états anémiques sur les échanges gazeux respiratoires. Zeitsch. f. Klin. Med.*, XXII, 4, 5, 6, 1893.

136. Kraus. — *Dégen. graisseuse du myocarde et anémies. Berlin. Klin. Wochensch.*, 30 oct. 1905.

137. Kullmann. — *Hemolyse par extraits cancéreux. Berlin. Klin. Wochensch.*, 22 février 1904.

138. Künne. — *Du traitement, par la sudation, de l'anémie et notamment de la chloro-anemie. Deutsche med. Wochensch.*, 1er nov. 1894.

139. Kurpjuweit. — *Altérations de la rate dans l'anémie pernicieuse et dans quelques autres affections. Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, LXXX, 1-2, 1904.

140. — *Sur les anemies mortelles chez les vieillards. Deutsch. Archiv. f. klin. Med.*, LXXXII, 5-6,1905.

141. Labadie-Lagrave. — *Traité des maladies du sang.* Paris, 1893.

142. Labbé. — *Syphilis héréditaire avec splénomégalie, anémie et réaction myéloïde du sang. Soc. Méd. des hôp.*, 6 février 1903.

143. Labbé et Lortat Jacob. — *Anémie pernicieuse progressive: néphrite chronique. Bul. Soc. anat.*, 3 juillet 1903.

144. Labbé et Salomon. — *Anémie pernicieuse progressive et néphrite chronique. Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1904, p. 83.

145. Labbé. — *Les anemies des Tuberculeux. Revue de Méd.*, 10 mars 1906.

146. Lademann. — *Anemie pernicieuse. Amer. Médicine*, 17 janv. 1903.

147. Landau. — *Étude sur l'hémolyse. Ann. de l'Inst. Pasteur*, janv. 1903.

148. Launois et Weil. — *Contribution à l'étude de l'anémie dite pernicieuse progressive ; trois cas d'anémie métaplastique. Revue de Méd.*, août 1904.

149. Lazarus, — *L'anémie*, Vienne, 1899.

150. Leclerc et Cade. — *Étude clinique, hém. et anat. d'un cas d'anémie progressive. Lyon, Méd.*, 28 juin 1903.

151. Lefas. — *Présence de corpuscules spéciaux dans un cas d'anemie grave. Arch. de med. expérim.*, janv. 1905.

152. E. Lefas. — *L'anémie corpusculaire. Arch, gén. de med.*, 21 mars 1905.

153. Lenoble. — *Contribution à l'etude des lésions médullaires dans l'anémie pernicieuse protopathique et dans les anémies symptomatiques de l'adulte. Revue de med.*, juin 1897.

154. Lépine. — *Anémie essentielle. Soc. méd.*, 14 juillet 1876.

155. — *Sur les anémies progressives. Revue mens. de méd. et de chirurgie*, 1877.

156. — *Anémie chronique grave. Paralysie atrophique généralisée. Revue de med.*, 10 février 1887.

157. Lépine et Boulud. — *Existence d'oxyde de carbone dans le sang des anémiques. Soc. de biologie*, 8 juillet 1905.

158. Lesné et Clerc. — *Lymphomatose aleucémique ou anémie pernicieuse. Journal de physiol. et de path. gén.*, janv. 1906.

159. Lesné, Clerc, Loederich. — *Anémie pernicieuse avec réaction spéciale du sang et de la moelle osseuse. Soc. médic.*, 28 juillet 1905.

160. M. von Leube. — *Insuffisance tricuspidienne et pouls veineux positif des anémiques.* Congrès allemand de méd. (Wiesbaden, avril 1905).

161. Levaditi. — *Contribution à l'étude de l'anémie experimentale. État de la cytase hemolytique dans le plasma des animaux normaux. Ann. de l'Inst. Pasteur*, avril 1902.

162. Lichtheim. — *Contribution à l'étude de l'anémie pernicieuse.* Congrès de médecine de Wiesbaden, avril 1887.

163. — *La moelle épinière dans l'anémie pernicieuse.* Assemblée des médecins allemands, sept. 1889.

164. — Litten. — *A propos de l'étiologie de l'anemie pernicieuse.* Congrès de méd. int., Wiesbaden, avril 1887.

165. Litten-Grawitz. — *Anémie et hémoglobinurie.* Berlin. *Soc. de méd. int.*, 1893, 30 oct.

166. Lucatello. — *Traitement de l'anemie essentielle par les anticorps*, XIV^e^ Congrès de la Soc. ital. de méd. interne, 1904.

167. — Luzet. — *Étude sur les anemies de la première enfance et sur l'anemie infantile pseudo-leucémique.* Thèse, Paris, 1891.

168. Mackenzie. — *L'anemie. Société de médecine de Londres*, janv. 1891.

169. Malassez. — *De l'anémie saturnine. Société de Biologie*, 1874.

170. — *De l'augmentation des globules blancs dans le sang à la suite des plaies et des hémorragies. Soc. de Biologie*, 15 nov. 1879.

171. — *Procédé pour la mensuration des globules sanguins, règle globulimétrique. Société de Biologie*, 5 janvier 1889.

172. Manouvriez. — *Sur l'anémie des mineurs.* Académie de médecine, 10 mai 1904.

173. Marburg. — *Des affections de la moelle avec anémie grave. Wien. Klin. Wochensch*, 19 juillet, 1900.

174. Marcano. — *La sédimentation sanguine. Journal de physiologie et de pathologie générale*, 15 mars 1901,

175. Martius. — *Rapports de l'achylie et de l'anémie pernicieuse. Med. Klinik.*, 1^er^ déc. 1904.

176. Ménétrier. — *Anemie pernicieuse protopathique. Soc. Medicale*, 27 mars 1896.

177. Ménétrier et Aubertin. — *Hémoglobine musculaire dans les états anémiques. Société de Biologie*, 28 mai 1904.

178. Ménétrier, Aubertin et Bloch. — *Anémie pernicieuse et opothérapie médullaire. Soc. Méd. des Hôpitaux*, 13 avril 1905

179. Mennella. — *Traitement des anemies graves par l'usage simultane du fer et de l'iode en injections hypodermiques*, 1895.

180. Méry. — *Un cas de lymphocytémie. Médecine moderne*, 1903.

181. Mott. — *Anémie pernicieuse. Lancet*, 1889 et 1890.

182. Moxter. — *Lésions de la moelle épinière et du sang dans l'anémie pernicieuse. Société de méd. interne de Berlin*, 20 juin 1898.

183. Muir. — *Anémie pernicieuse sans réaction myéloïde. British Med. Journ.*, 29 sept. 1900.

184. Müller. — *L'anémie pernicieuse progressive*, Zurich, 1877.

185. — *Moyens thérapeutiques appelés à influencer la fonction hématopoiétique de la moelle. Deutsch. Med. Ztg.*, 15 avril 1901.

186. Nageli. — *Anémie pernicieuse et son diagnostic. Wien. Med. Wochensch.*, 22 août 1903.

187. Nedevsky. — *La moelle osseuse comme moyen de traitement.* Thèse, Lausanne, 1903.

188. Neusser. — *De l'anémie pernicieuse.* Collège Méd. de Vienne, février 1890.

189. Neusser. — *L'anémie pernicieuse. Wien. klin. Wochensch.*, 13 avril 1899.

190. Noordon. — *L'anémie*, Vienne, 1897.

191. Norsa. — *Cure de l'anémie par les anticorps. Riforma méd.*, 2 déc. 1905.

192. Padley. — *Traitement de l'anémie pernicieuse progressive. The Lancet*, 10-15 nov. 1883.

193. Pagniez. — *Action exercée sur les globules rouges par quelques liquides normaux et pathologiques.* Thèse de Paris, 1902.

194. Pater et Rivet. — *Un cas d'anémie pernicieuse symptomatique au cours de la tuberculose. Tribune Médicale*, 22 avril 1905.

195. Perles. — *Les microorganismes de l'anémie pernicieuse progressive. Société de Médecine de Berlin*, 7 décembre 1892.

196. Perutz. — *Traitement des anemies graves d'origine gastro-intestinale. Münch. Med. Wochensch.*, 21 janv. 1902.

197. Pétrone. — *Sur l'anémie des enfants. Pédiatria*, mai, juin, juillet, août, sept., oct. 1905.

198. Mc. Phedran. — *Observ. sur la nature et le traitement de l'anémie pernicieuse. Lancet*, 18 janvier 1902.

199. Philippoff. — *Anémie pernicieuse progressive infantile.* Thèse, Lausanne, 1904.

200. Planchard. — *De l'anémie dite pernicieuse progressive.* Thèse, Paris, 1888.

201. Potain. — *Du traitement de l'anémie. Dictionnaire des Sciences médicales.*

202. Ramond et Hulot. — *A propos des anémies post-hémorragiques. Soc. de Biologie*, 20 juillet 1901.

203. Raymond. — *De l'anémie pernicieuse. Revue de médecine*, août 1887.

204. Reckrch. — *Sur l'anémie pernicieuse. Berlin. Klin. Woch.*, 21 et 28 juillet 1902.

205. Regnault. — *Anémie pernicieuse et cancer de l'estomac.* Thèse, Lyon, 1905.

206. Rémy. — *Contribution à l'étude des sérums hémolytiques. Annales de l'Institut Pasteur*, décembre 1905.

207. Rénon et Tixier. — *Anémie pernicieuse traitée par la radiothérapie : Accentuation très marquée de la réaction myéloïde du sang. Société de Biologie*, 4 nov. 1905.

208. — (Discussion : Josué). — *Anémie pernicieuse traitée avec succès par la radiothérapie et les injections de sérum antitoxique. Société Médicale*, 9 mars 1906.

209. Retslag. — *Combinaison de l'anémie pernicieuse et de la leucémie. Berlin. Klin. Woch.*, 15 août 1887.

210. Reuling. — *Trois cas d'anémie pernicieuse ; lesions anatomo-pathologiques de la moelle epinière. Américc. Journ. of the Médic Scienc.*, mars 1904.

211. Ribierre. *Hémolyse et résistance globulaire.* Thèse, Paris, 1903.

212. Roger et Josué. — *Action de la toxine et de l'antitoxine diphtérique sur la moelle des os. — Société de Biologie*, 9 janv. 1897.

213. — *Influence des injections sous-cutanées de sérum normal et thérapeutique sur la moelle osseuse.— Soc. de Biologie*, 10 avril 1897.

214. — *La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections*, 1899.

215. Roger, Josué, Weil. — *La moelle osseuse dans la variole Archives de Méd. exp. et d'Anat. pathol.*, sept. 1900.

216. Rollin. — *Recherches cliniques sur les anémies. Berlin, Klin. Wochensch.*, 29 janv. 1906.

217. Rongier. — *L'anémie des nourrissons dyspeptiques.* Thèse, Paris, 1901.

218. Rose, Mahar, Nau. — *Anemie infantile pseudo-leucémique. traitement arsenical ; guérison. Bulletin de la Société de pediatrie*, février 1903.

219. Rotky. — *Carcinose osseuse simulant l'anémie pernicieuse ; Prag. méd. Wochensch.*, 18 janv. 1906.

220. Rumpf. — *Sur l'anémie pernicieuse. Berlin, Klin. Wochensch.* 6 mai 1901.

221. Runeberg. — *Le botriocephale comme cause d'anémie pernicieuse. — Assemblee des Médecins allemands.* Berlin, sept., 1886.

222. Ruttan et Adami. — *Note sur la composition du sérum sanguin dans l'anémie pernicieuse.— Brit. Méd. Journ.*, 12 décembre 1896.

223. Sabrazès. — *Les taches de sang dans l'anémie pernicieuse progressive. — Société de Biologie*, 18 février 1905.

224. Schauman. — *L'anémie pernicieuse au point de vue de la théorie moderne de l'auto-intoxication. — Samml, Klin Vortræge Von Volkmann*, 1901.

225. Schmiedl. — *Origine intestinale de l'anemie pernicieuse progressive. — Wien. Méd. Press.*, 24 mai 1903.

226. Senator. — *Presence de certains corpuscules dans le sang des anémiques. — Soc. de médecine de Berlin.* 1er mai 1895.

227. Stadelmann. — *La moelle des os dans l'anemie pernicieuse Soc. de méd. interne de Berlin*, 28 nov. 1898.

228. Stockman et Charteris. — *Action de l'arsenic sur la moelle osseuse de l'homme et des animaux. Journ. of. Pathol. and. Bacteriol*, mai 1903.

229. Stockton. — *Anémie pernicieuse et lesions gastriques. Journ. of. the Americ. Méd. Ass.*, 16 juillet 1904.

230. Strauss. — *Rapport entre l'anemie pernicieuse et le tube digestif. Berlin, Klin, Wochensch.*, 1902.

231. Stühlen. — *Tenour en fer des différents viscères dans les anémies.* — *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, LIV, 2-3, 1905.

232. Tallqvist. — *Sur l'emploi du papier Filtre en hématologie pratique. Berlin. Klin, Wochensch*, 29 août 1904.

233. Tissier. — *De l'anémie pernicieuse progressive. Gazette des hôpitaux*, 19 juillet 1890.

234. Tolot. — *Un cas d'anémie pernicieuse avec spasme de l'œsophage. Revue de Médecine*, 10 février 1906.

235. — *Un cas d'anémie intense consécutive à une entérite chronique. Revue de Médecine*, 10 avril 1906.

236. Vaïndrack (M^lle). — *Quelques considérations sur un cas d'anémie pernicieuse progressive.* Thèse, Montpellier, 1905.

237. Van der Stricht. — *La moelle osseuse dans l'anemie pernicieuse progressive.* Académie de Médecine de Belgique, 23 février 1895.

238. Van Wart. — *Symptômes nerveux accompagnant l'anémie pernicieuse. Méd. News*, 14 janv. 1905.

239. Vaquez. — *Résistance des globules à l'état normal et pathologique.* Congrès de Médecine de Paris, 1900.

240. Vaquez. — *De l'anémie pernicieuse. Société Médicale*, 11 mars 1904.

241. Vaquez et Aubertin. — *L'anémie pernicieuse d'après les conceptions actuelles. Société Méd.*, 18 mars 1904.

242. Vaquez. — *Des états anémiques. Société de l'internat*, 23 mars 1905.

243. Veyrassat. — *Résistance des hématies dans l'anémie pernicieuse et dans les cancers gastriques.* Thèse de Lyon, 1902.

244. Villebrun. — *Le cancer de l'estomac à forme anémique.* Thèse, Paris.

245. Warfvinge. — *Traitement de l'anémie pernicieuse par l'arsenic.* Congrès de Médecine de Rome, mars 1894.

246. Weil. — *Le sang et les réactions défensives de l'hématopoïèse dans l'infection variolique.* Thèse, Paris, 1901.

247. Ziemssen. — *Traitement des anémies graves.* Congrès de Rome, 1894.

248. Zoppelli. — *Trois cas d'anémie pernicieuse progressive et un cas d'anémie symptomatique grave. Gazz. degli Osped.*, 14 mai 1905.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction. 7
Définition. Historique 8
Étiologie. 11
Signes. Évolution. Durée. Terminaisons. Formes cliniques. Pronostic. 13
Le Sang. 27
Les Organes hématopoiétiques. 37
Essais de systématisation des altérations du sang et des organes hématopoiétiques. 47
Anatomie pathologique des autres organes 52
Diagnostic 57
Pathogénie. 69
Traitement 78
Conclusions. 93
Addenda : Observation I : Un cas d'anémie pernicieuse protopathique 95
Planches I et II : Le sang et la moelle osseuse dans l'anémie pernicieuse protopathique. 106
Observation II : Un cas de cancer de l'estomac à forme anémique 110
Tableaux résumant les modifications sanguines trouvées dans quelques cas typiques d'anémies symptomatiques. 114
Bibliographie 116

Mayenne, Imprimerie Ch. COLIN

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE